

# CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №3, 2022

VOL. 24, No. 3, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

Интервью с Дмитрием Борисовичем Гиллером

■ Особенности коинфекции COVID-19, туберкулеза и ВИЧ-инфекции

■ ХСН и ХОБЛ у пациента с впервые выявленным туберкулезом

■ Лучевая диагностика гиперчувствительного пневмонита

■ ЛАМ легких: клинический случай

■ Тяжелая бронхиальная астма и сенсibilизация к грибковым аллергенам: анализ пациентов

■ Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани

■ Патология глоточной миндалины на фоне аллергического ринита у детей

■ Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких

■ Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у пациентов с онкологической патологией

■ Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 24, №3, 2022

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №3

**Авдеев Сергей Николаевич**

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,  
Научно-исследовательский  
институт пульмонологии,  
Первый Московский государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

**Морозова Светлана Вячеславовна,**

д.м.н., профессор, Первый Московский  
государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова  
(Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

**Крюков Андрей Иванович,**

д.м.н., профессор, Научно-  
исследовательский клинический  
институт оториноларингологии  
им. Л.И. Свержевского, Российский  
национальный исследовательский  
медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Россия

**Чучалин Александр Григорьевич,**

академик РАН, д.м.н., профессор,  
Российский национальный  
исследовательский медицинский  
университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 29,1 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: [consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2022 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocor.ru](http://omnidocor.ru)

Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocor.ru](mailto:sales@omnidocor.ru)

Юлия Астраханцева

+7 (495) 098-03-59 (доб. 314)

[j.astrakhantseva@omnidocor.ru](mailto:j.astrakhantseva@omnidocor.ru)

Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocor.ru](mailto:subscribe@omnidocor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,  
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocor.ru](mailto:editor@omnidocor.ru)

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Полина Правдикова

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «РПК «ЗЕТАПРИНТ»

115088, Москва, 2-й Южнопортовый пр.,  
д. 26А, стр. 31



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 24, NO. 3, 2022

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

## Editor-in-Chief:

### Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University [Sechenov University], Moscow, Russia

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 3

### Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Sechenov First Moscow State Medical University [Sechenov University], Moscow, Russia

### Andrei I. Kriukov,

M.D., Ph.D., Professor, Sverzhhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

### Svetlana V. Morozova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University [Sechenov University], Moscow, Russia

### Aleksandr G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSIANSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 29 100 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2022.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,  
Moscow, Russia

Website: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Sales Department

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Yulia Astrakhantseva  
+7 (495) 098-03-59 (ext. 314)

[j.astrakhantseva@omnidocctor.ru](mailto:j.astrakhantseva@omnidocctor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## Literary editor-proofreader:

Polina Pravdikova

## Design and layout:

Sergey Sirotin

## Printing House: RPK ZETAPRINT

26A-31 Yuzhnoportovy 2nd proezd,  
Moscow, Russia



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)  
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)  
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)  
Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)  
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)  
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)  
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)  
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)  
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)  
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)  
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**КАРДИОЛОГИЯ**

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)  
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕВРОЛОГИЯ**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)  
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)  
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)  
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**НЕФРОЛОГИЯ**

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)  
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Моисеев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)  
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)  
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)  
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)  
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)  
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)  
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**ФТИЗИАТРИЯ**

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)  
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ**

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 [Rahim M. Khaitov] prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**OTORHINOLARYNGOLOGY**

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTERNAL MEDICINE**

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)  
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GASTROENTEROLOGY**

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)  
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**DERMATOVENEROLOGY**

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olishova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
 Leonid E. Tsyppin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**DIAGNOSTIC RADIOLOGY**

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**NEPHROLOGY**

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)  
 Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ONCOLOGY**

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nikolai A. Ognereubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)  
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)  
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**RHEUMATOLOGY**

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOVASCULAR SURGERY**

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**UROLOGY AND ANDROLOGY**

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)  
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PHTHISIOLOGY**

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**SURGERY**

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

# Содержание

ИНТЕРВЬЮ

Интервью с Дмитрием Борисовичем Гиллером

147

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Особенности клиничко-рентгенологических проявлений и диагностики коинфекции COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом: дизайн проспективного исследования**

В.Ю. Мишин, А.В. Мишина, Д.А. Лежнев, А.Л. Собкин, Н.В. Сергеева, А.С. Кононец, И.Ю. Бабаева

150

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Коррекция терапии сопутствующей хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких у пациента с впервые выявленным туберкулезом легких**

Н.В. Багишева, А.В. Мордык, Д.И. Трухан, И.А. Викторова, М.В. Моисеева

157

ОБЗОР

**Роль высоко разрешающей компьютерной томографии в диагностике фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита**

Д.А. Кулешов, И.Е. Тюрин

160

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Лимфангиолейомиоматоз легких: особенности клинической картины, диагностики и лечения на примере клинического случая**

Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, М.С. Бельснер

166

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Регистровый анализ пациентов с тяжелой аллергической астмой и клинически значимой сенсibilизацией к грибковым аллергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами**

Д.С. Фомина, О.А. Мухина, М.С. Лебедкина, Е.Н. Бобрикова, Д.О. Синявкин, А.А. Чернов, В.И. Михайлова

170

ОБЗОР

**Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани**

Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

177

ОБЗОР

**Новые подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций и профилактике бактериальных осложнений**

Н.А. Мирошниченко, Н.И. Львов

182

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (BNO 1016) – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита**

Р.Юнд, М. Мондиглер, Х. Штаммер, П. Стиерна<sup>2</sup>, К. Бахерт

186

ОБЗОР

**Принципы лечения детей с патологией глоточной миндалины на фоне аллергического ринита (обзор литературы)**

Ю.Е. Орлова, В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик

193

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких: дизайн проспективного исследования**

О.И. Савушкина, А.А. Зайцев, М.М. Малашенко, Н.А. Асеева, П.А. Астанин, Д.В. Давыдов, Е.В. Крюков

199

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

**Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у пациентов с герминогенными опухолями**

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, С.А. Огнерубов

205

ОБЗОР

**Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации**

А.А. Зайцев, И.В. Лещенко

209

Электронная статья. Полную версию номера читайте на сайте [consilium.orscience.ru](https://consilium.orscience.ru)

# Contents

INTERVIEW

**Interview with Dmitry B. Giller** 147

ORIGINAL ARTICLE

**The effect of a new coronavirus infection (COVID-19) on clinical and radiological manifestations in patients with comorbidity of respiratory tuberculosis, HIV-infection and opportunistic lung diseases: prospective study design**  
Vladimir Yu. Mishin, Anastasiia V. Mishina, Dmitriy A. Lezhnev, Aleksandr L. Sobkin, Natalya V. Sergeeva, Aleksandr S. Kononets, Irina Yu. Babaeva 150

CASE REPORT

**Therapy correction of concerned chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a patient with first identified pulmonary tuberculosis**  
Natalia V. Bagisheva, Anna V. Mordyk, Dmitry I. Trukhan, Inna A. Viktorova, Marina V. Moiseeva 157

REVIEW

**High-resolution computed tomography in the diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis**  
Dmitrii A. Kuleshov, Igor E. Tyurin 160

CASE REPORT

**Lymphangiomyomatosis of the lungs: features of the clinical picture, diagnosis and treatment. Case report**  
Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Mariia S. Bel'sner 166

ORIGINAL ARTICLE

**Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically relevant sensitization to fungal allergens treated with genetically engineered biologics**  
Daria S. Fomina, Olga A. Mukhina, Marina S. Lebedkina, Elena N. Bobrikova, Dmitry O. Sinyavkin, Anton A. Chernov, Valeriya I. Mikhailova  170

REVIEW

**Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs**  
Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov 177

REVIEW

**New approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and the prevention of bacterial complications**  
Nina A. Miroshnichenko, Nikolai I. Lvov 182

ORIGINAL ARTICLE

**Herbal medicinal product Sinupret extract (BNO 1016) is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis**  
Rainer Jund, Martin Mondigler, Holger Stammer, Pontus Stierna, Claus Bachert 186

REVIEW

**Treatment principles of children with pharyngeal tonsil pathology in the background of allergic rhinitis (literature review)**  
Yulya E. Orlova, Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik 193

ORIGINAL ARTICLE

**Functional disorders of the respiratory system in patients with penetrating lung wounds: study prospective design**  
Olga I. Savushkina, Andrey A. Zaytsev, Maria M. Malashenko, Nataliya A. Aseeva, Pavel A. Astanin, Denis V. Davydov, Evgeniy V. Kryukov 199

ORIGINAL ARTICLE

**Pulmonary toxicity induced by the use of bleomycin in patients with germ cell testicular tumors**  
Nikolai A. Ognerubov, Tatyana S. Antipova, Sergey A. Ognerubov 205

REVIEW

**Ongoing symptomatic COVID-19 – practical advice**  
Andrei A. Zaitsev, Igor' V. Leshchenko  209

# Интервью с Дмитрием Борисовичем Гиллером

**Для цитирования:** Интервью с Дмитрием Борисовичем Гиллером. Consilium Medicum. 2022;24(3):147–149.  
DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201530

INTERVIEW

## Interview with Dmitry B. Giller

**For citation:** Interview with Dmitry B. Giller. Consilium Medicum. 2022;24(3):147–149. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201530



24 марта отмечается всемирный день борьбы с туберкулезом. Мы поговорили с заведующим кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. М.И. Перельмана Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доктором медицинских наук, профессором Дмитрием Борисовичем Гиллером. Дмитрий Борисович обладает огромным опытом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ), является экспертом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по хирургическому лечению ЛУ-ТБ.

**– Дмитрий Борисович, здравствуйте! Спасибо, что согласились на встречу! 24 марта отмечается Всемирный день борьбы с туберкулезом. Поэтому мы хотели бы поздравить Вас с профессиональным праздником.**

– Большое спасибо за поздравление! В свою очередь я также хочу поздравить своих коллег – фтизиопульмонологов и торакальных хирургов – с этим праздником. Борьба с туберкулезом – дело нелегкое, но я уверен, что совместными усилиями мы сможем улучшить эпидемиологическую ситуацию в России.

**– Дмитрий Борисович, какова сейчас эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в мире?**

– Несмотря на все старания врачей, ситуация остается достаточно тревожной. Так, согласно Глобальному докладу по борьбе с туберкулезом от 2020 г. (в конце 2019 г. – прим. ред.), во всем мире определялось 7,1 млн новых случаев инфицирования туберкулезом. Это больше чем в 2018 г. При этом количество новых случаев растет каждый год. Я слежу за данными ВОЗ с 2015 г., и если представить данные на графике, то в течение 5 лет мы видим только рост новых случаев инфицирования во всем мире (рис. 1).

**– Но в 2020 г. мы видим спад, не говорит ли это об улучшении эпидемиологической обстановки?**

– Действительно, в 2020 г. число зарегистрированных в мире новых случаев инфицирования туберкулезом составило в среднем 6,2 млн [2]. Но я бы не стал говорить о том, что это означает колоссальное улучшение эпидемиологической обстановки. В конце 2019 г. зафиксирована вспышка SARS-CoV-2. Пандемия COVID-19 внесла свои корректировки в нашу жизнь. Пандемия отрицательно повлияла на работу фтизиатрических служб по всему миру. В частности, снизился потенциал системы здравоохранения по предоставлению своих услуг в борьбе с туберкулезом. Также сильно повлияли самоизоляция и запрет на посещение медицинских учреждений без необходимости.

**– Скажите, по Вашему мнению, в России ситуация, схожая с мировой?**

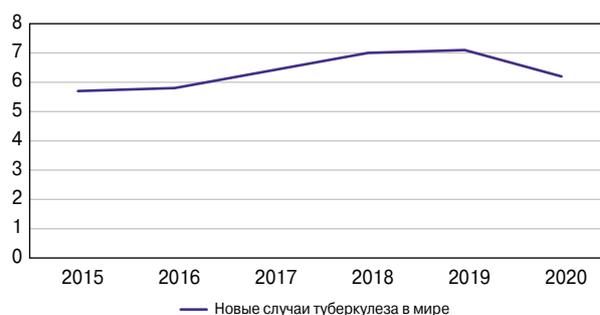
– Увы, но да. Конечно, в последние годы ситуация несколько стабилизировалась. Однако COVID-19 тоже повлиял на работу фтизиатрической службы в Российской Федерации. Поэтому я бы советовал с осторожностью относиться к ста-

тистическим «успехам». Думаю, что мы должны адекватно подходить к оценке полученных данных. Конечно, мне бы тоже очень хотелось, чтобы заболеваемость туберкулезом в нашей стране была минимальной. Однако призываю коллег подходить «с холодной головой» к интерпретации полученных данных.

**– Но так хочется верить в то, что мы переломили ситуацию с туберкулезом в нашей стране. Ведь мы долгое время пытаемся побороть эту инфекцию.**

– Я абсолютно согласен с Вами. Позвольте немного окунуться в историю медицины. Как известно, 24 марта 1882 г. – день, когда Роберт Кох объявил об открытии *Mycobacterium tuberculosis*. По этой причине 24 марта мы отмечаем день борьбы с туберкулезом. Так вот, именно открытие Коха

**Рис. 1. Количество новых случаев туберкулеза в мире, по данным ВОЗ [1].**



**Рис. 2. Угасание. Композиционная фотография Генри Пича Робинсона (1858 г.). Девушка, прикованная к постели, умирает от чахотки.**



поделило борьбу врачей с туберкулезом на до и после. К слову, термин «фтизиатрия» пошел от древнегреческого *phthisis* – угасание, увядание (рис. 2). А «туберкулез» вошел в лексикон врачей только во 2-й половине XIX в.

**– В Российской империи до «туберкулеза» использовали термин «чахотка», верно?**

– Да, это так, но и в Российской империи с начала XX в. активно используется термин «туберкулез». Я хотел бы рассказать, как диагностировали и лечили туберкулез в России до XVIII в. Во-первых, диагноз «туберкулез» ставили пациентам только с открытой формой. Во-вторых, высокоточных методов диагностики, конечно, в то время не существовало: компьютерная томография (КТ) и рентген появились сильно позже. При диагностике заболевания опирались только на аускультативные данные – амфорическое дыхание. Также частой жалобой пациентов с туберкулезом являлось кровохарканье. Как писали врачи тех времен, «пациент чахнет». После открытия Роберта Коха арсенал врачей пополнился лабораторным методом – с помощью светового микроскопа стало возможным увидеть палочку Коха в мокроте больного. До появления антибиотиков лечение было неспецифичным: в основном общеукрепляющим. Пациенту назначали отдых и покой, смену климата, питательную высококалорийную пищу – на этом по большому счету лечение заканчивалось. Если попытаться составить статистику того времени, то около 50% пациентов умирали, 25% страдали хронической формой, а остальные 25% выздоравливали. Как видите, туберкулез всегда являлся тяжелой, высококонтагиозной болезнью.

**– Но в современном мире у врачей есть целый арсенал антибактериальных средств. Однако ВОЗ говорит нам, что туберкулез – это вторая по значимости инфекционная причина смерти после COVID-19 [3]. То есть туберкулез так же опасен, как и раньше. С чем это может быть связано?**

– На мой взгляд, основная причина – МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью – прим. ред.). К сожалению, антибиотикотерапия не всегда эффективна, и тогда очень важно своевременно применить хирургические методы лечения.

**– Дмитрий Борисович, но ведь хирургическое лечение рассматривается как серьезное вмешательство в организм человека. Врачебным сообществом переход к этому методу лечения традиционно рассматривается как нежелательный.**

– Это правда. Вообще могу сказать, что нередко нет должного взаимопонимания между врачами-фтизиатрами и торакальными хирургами. Я часто слышу от коллег такую позицию: к хирургии прибегать не стоит, и если пациент в итоге оказался у торакального хирурга, то это результат плохо проведенной химиотерапии. Но это ведь не так! Есть случаи, когда даже верно проведенная химиотерапия не приводит к улучшению состояния пациента. Состояние больного продолжает ухудшаться, и в итоге развивается, например, тяжелый фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ).

Хочу пояснить свою позицию: я не против применения антибиотиков в лечении туберкулеза. Я за то, чтобы вовремя понять, что они не работают, и задуматься о смене тактики лечения!

**– Это очень мудрая мысль! Но все же складывается ощущение, что Вы рассуждаете больше как хирург.**

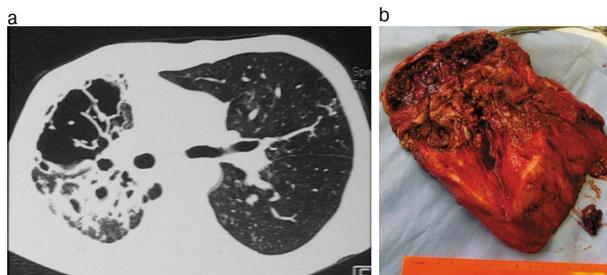
– Я понимаю, о чем Вы говорите. Но я могу доказать свою точку зрения. Приведу небольшую статистику лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких на нашей базе НИИФП ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

**Таблица 1. Характеристика лекарственной устойчивости оперированных больных туберкулезом легких на базе НИИФП ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 2011 по 2017 г.**

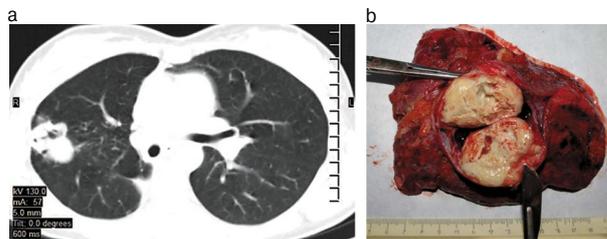
	Число пациентов
ШЛУ	311
МЛУ	489
ПолиЛУ	107
МоноЛУ	97
ЛУ нет	255
ЛУ неизвестна	659
Всего	1918

Примечание. ЛУ – лекарственная устойчивость.

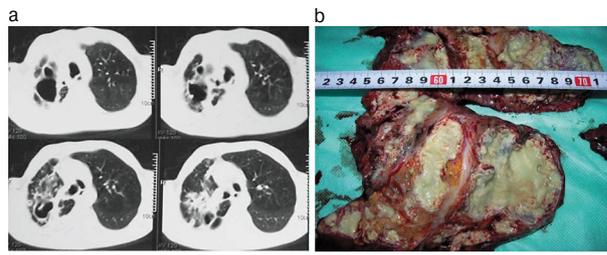
**Рис. 3. ФКТ: а – на КТ органов грудной клетки; б – на макропрепарате.**



**Рис. 4. Туберкулема с распадом легкого: а – на КТ органов грудной клетки; б – на макропрепарате.**



**Рис. 5. Казеозная пневмония: а – на КТ органов грудной клетки; б – на макропрепарате.**

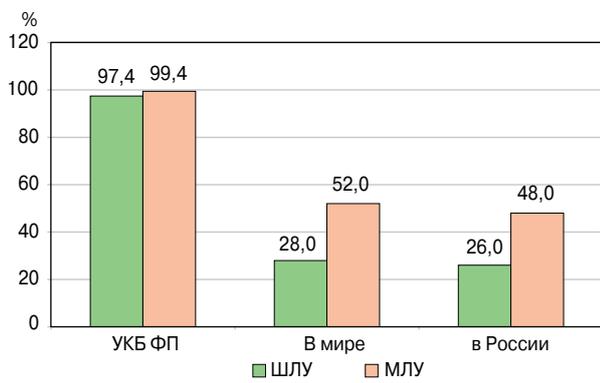


(Сеченовский Университет) с 2011 по 2017 г. В основном это пациенты с разным типом лекарственной устойчивости (табл. 1). Почти у 70% всех больных – ФКТ (рис. 3), у 25% – туберкулема (рис. 4). Особую опасность представляет казеозная пневмония, так как без оперативного вмешательства смертность может достигать 99% (рис. 5).

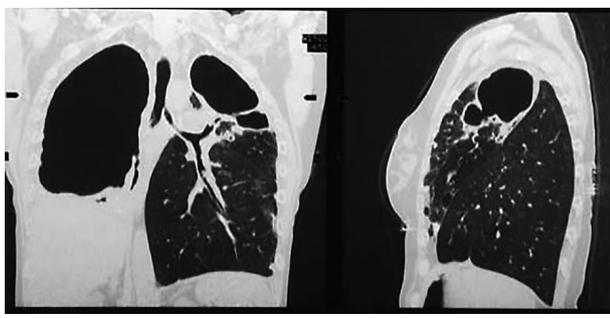
По данным ВОЗ, риск смерти больных МЛУ-ТБ в период проведения нашей работы превышал 40%, а эффективность лечения составляла в мире 52%. Еще ниже (28%) была эффективность лечения ШЛУ-ТБ

**– Дмитрий Борисович, но насколько эффективно оперативное вмешательство в этих случаях? Ведь если у пациента тяжелые поражения легких, то имеет ли смысл подвергать пациента дополнительному риску? Я уточню**

**Рис. 6. Эффективность хирургического лечения МЛУ- и ШЛУ-ТБ в Университетской клинической больнице фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2011–2017 гг. в сравнении с результатами лечения в мире и РФ когорты 2013 г.**



**Рис. 7. КТ органов грудной клетки пациентки перед операцией. Определяется ФКТ с тотальной деструкцией правого легкого и верхней доли левого легкого.**



**вопрос: можно ли считать, что тяжелые формы туберкулеза – это ограничивающий фактор для хирургического вмешательства, как считают многие врачи?**

– Нет, нельзя. Я бы даже сказал так: если у пациента тяжелые формы туберкулеза, то нужно как можно скорее переходить к формированию хирургической тактики лечения. В пользу этого говорят цифры. На основании статистических данных тех же пациентов, которых мы наблюдали с 2011 по 2017 г., мы сравнили эффективность лечения с применением хирургии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в нашей клинике и среднемировые и среднероссийские показатели (рис. 6). Широкое и своевременное использование хирургических методов позволило увеличить эффективность лечения МЛУ-ТБ вдвое, а ШЛУ-ТБ втрое по сравнению со среднероссийскими и мировыми данными.

**– Дмитрий Борисович, не могли бы Вы поделиться с нашими читателями наиболее интересным клиническим опытом из Вашей практики?**

– Наиболее тяжелую клиническую ситуацию я описал в 2017 г. в журнале «Interactive Cardiovascular» [4]. Ко мне попала пациентка 46 лет, которая страдала туберкулезом легких в течение 13 лет. Несмотря на многочисленные кур-

сы химиотерапии, сформировался ФКТ с тотальной деструкцией правого легкого и верхней доли левого легкого (рис. 7). Состояние осложнялось развившейся тотальной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищем. На основании посева мокроты у женщины определили ШЛУ-ТБ, а посев жидкости плевральной полости показал наличие *Pseudomonas aeruginosa*. Также у пациентки заболевание осложнилось амилоидозом почек, кахексией и дыхательной недостаточностью. Жизненная емкость легких при поступлении – 41% от долж., объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 25% от долж. Тест с 6-минутной ходьбой составил 270 м.

Мы разработали и применили трехэтапное хирургическое лечение. Сначала – трансстеральная окклюзия правого главного бронха и трансторакальное дренирование полости эмпиемы. Выключение очага инфекции и ликвидация легочного шунта значительно улучшили состояние больной и повысили толерантность к физической нагрузке. Затем провели лобэктомия верхнего единственного функционирующего легкого с частичной резекцией шестого сегмента слева. Во время этой операции потребовался тотальный пневмолиз плотных кровотокающих спаек. Плевропневмонэктомия справа выполнена уже III этапом. Все три этапа проведены в течение года.

Надо заметить, что послеоперационный период после каждого этапа протекал гладко. Полный эффект от хирургического лечения получен через 2,5 мес после последней операции. Несмотря на то что показатели ФВД снизились, показатели нагрузочного теста выросли в 2 раза, а также сатурация улучшилась: рСО<sub>2</sub> составил 75 mmHg против 63 mmHg до I этапа.

У пациентки через 2 года после последнего этапа отмечалось удовлетворительное состояние, кислотоустойчивых бактерий в мокроте не определялось, больная работала администратором. Одышка возникала только при физической нагрузке.

Этот пример показывает, что расширенные резекции по поводу деструктивного туберкулеза легких возможны даже у больных с крайне низкими функциональными резервами.

**– Дмитрий Борисович, действительно, это очень интересный клинический случай. Большое спасибо за уделенное время и интересный опыт, которым Вы поделились с нашими читателями!**

## Литература/References

1. Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2020 [Global tuberculosis report 2020: executive summary. Geneva: World Health Organization, 2020 (in Russian)].
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
3. В результате пандемии COVID-19 впервые за более чем 10 лет выросла смертность от туберкулеза. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>. Ссылка активна на 03.03.2022 [As a result of the COVID-19 pandemic, for the first time in more than 10 years, deaths from tuberculosis have increased. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/14-10-2021-tuberculosis-deaths-rise-for-the-first-time-in-more-than-a-decade-due-to-the-covid-19-pandemic>. Accessed: 03.03.2022 (in Russian)].
4. Giller D, Namazova V, Giller B, et al. P-234 extended bilateral resections over three-quarters of lung tissue in complicated destructive pulmonary extensively drug resistant tuberculosis treatment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;25(1):ivx280.234. DOI:10.1093/icvts/ivx280.234

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коинфекции COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом: дизайн проспективного исследования

В.Ю. Мишин<sup>✉1,2</sup>, А.В. Мишина<sup>1,2</sup>, Д.А. Лежнев<sup>1</sup>, А.Л. Собкин<sup>2</sup>, Н.В. Сергеева<sup>2</sup>, А.С. Кононец<sup>1</sup>, И.Ю. Бабаева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коинфекции COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены 29 больных с коинфекцией COVID-19, туберкулезом органов дыхания и оппортунистическими инфекциями легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом (1-я группа) и 29 пациентов, аналогичных по всем параметрам, но без COVID-19 (2-я группа). Всем больным проводилось клинико-лабораторное, лучевое и бронхологическое исследование, а для выявления возбудителей коинфекции – микробиологическое, иммунологическое, молекулярно-генетическое, цитологическое и гистологическое исследования диагностического материала респираторного тракта, спинномозговой и плевральной жидкости, крови, мочи и кала. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2010 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала.

**Результаты.** Установлено, что коинфекция COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом характеризуется выраженным синдромом интоксикации, бронхолегочными проявлениями и симптомами поражения других органов и систем, что обусловлено генерализацией туберкулеза с внелегочными поражениями и развитием оппортунистических инфекций легких, равно как и у пациентов без COVID-19. На компьютерной томограмме органов грудной клетки при данной коинфекции визуализируются синдромы диссеминации, аденопатии и патологии легочного рисунка (представлен уплотнением интерстициальной ткани по типу «матового стекла»), что связано с одновременным наложением различных патологий и затрудняет их дифференциальную диагностику. Это определяет сходство клинико-рентгенологических проявлений у пациентов обеих групп и требует комплексных микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования для выявления конкретных возбудителей с целью назначения своевременного лечения.

**Заключение.** Больные с коинфекцией COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом представляют собой группу высокого риска заражения здорового населения с учетом их социальной дезадаптации и неприверженности к обследованию и лечению. Это требует активной диагностики COVID-19 у всех больных туберкулезом органов дыхания и ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере, с целью их экстренной изоляции и лечения.

**Ключевые слова:** коинфекция, COVID-19, туберкулез органов дыхания, оппортунистические инфекции легких, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, лучевая диагностика

**Для цитирования:** Мишин В.Ю., Мишина А.В., Лежнев Д.А., Собкин А.Л., Сергеева Н.В., Кононец А.С., Бабаева И.Ю. Особенности клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коинфекции COVID-19, туберкулеза органов дыхания и оппортунистических инфекций легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом: дизайн проспективного исследования. Consilium Medicum. 2022;24(3):150–156. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201505

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Мишин Владимир Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф.-консультант ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина», засл. врач РФ, акад. Академии электротехнических наук РФ. E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

**Мишина Анастасия Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач 5 отд-ния для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». ORCID: 0000-0002-3340-5843

**Лежнев Дмитрий Анатольевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7163-2553

**Собкин Александр Лазаревич** – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина»

**Сергеева Наталья Васильевна** – зав. 5 отд-нием для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина»

**✉ Vladimir Yu. Mishin** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

**Anastasiia V. Mishina** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. ORCID: 0000-0002-3340-5843

**Dmitriy A. Lezhnev** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-7163-2553

**Aleksandr L. Sobkin** – Cand. Sci. (Med.), Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3

**Natalya V. Sergeeva** – Department Head, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3

# The effect of a new coronavirus infection (COVID-19) on clinical and radiological manifestations in patients with comorbidity of respiratory tuberculosis, HIV-infection and opportunistic lung diseases: prospective study design

Vladimir Yu. Mishin<sup>✉1,2</sup>, Anastasiia V. Mishina<sup>1,2</sup>, Dmitriy A. Lezhnev<sup>1</sup>, Aleksandr L. Sobkin<sup>2</sup>, Natalya V. Sergeeva<sup>2</sup>, Aleksandr S. Kononets<sup>1</sup>, Irina Yu. Babaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the features of clinical and radiological manifestations and diagnosis of COVID-19, respiratory tuberculosis and opportunistic lung infections (OIL) coinfection in patients with late stages of HIV-infection with immunodeficiency.

**Materials and methods.** The study included 29 patients with COVID-19 coinfection, respiratory tuberculosis and opportunistic lung infections in the late stages of HIV-infection with immunodeficiency (group 1) and 29 patients similar in all parameters without COVID-19 (group 2). All patients were underwent clinical and laboratory, radiation and bronchological examination, and microbiological, immunological, molecular genetic, cytological and histological examination of diagnostic material of the respiratory tract, cerebrospinal and pleural fluid, blood, urine and feces to identify pathogens of coinfection. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Office Excel 2010 program with the calculation of the average in the group and the standard error of the average, confidence interval.

**Results.** It has been established that co-infection with COVID-19, respiratory tuberculosis and opportunistic lung infections in patients with late stages of HIV-infection with immunodeficiency is manifested by a pronounced intoxication syndrome, bronchopulmonary manifestations and symptoms of damage to other organs and systems, which is due to the generalization of tuberculosis with extrapulmonary lesions and the development of opportunistic lung infections, as in patients without COVID-19. A computed tomogram of the chest organs with this coinfection visualizes the syndrome of dissemination, the syndrome of adenopathy and the syndrome of pathology of the pulmonary pattern, represented by the compaction of interstitial tissue in the «frosted glass» type, which is associated with the simultaneous layering of various pathologies, which complicates their differential diagnosis. This determines the similarity of clinical and radiological manifestations of COVID-19 coinfection, respiratory tuberculosis and opportunistic lung infections in patients with late-stage HIV-infection with immunodeficiency, as in patients without COVID-19. This requires complex microbiological and molecular genetic research methods to identify specific pathogens for the appointment of timely treatment.

**Conclusion.** Patients with COVID-19 coinfection, respiratory tuberculosis and opportunistic lung infections in the late stages of HIV-infection with immunodeficiency pose a high risk of infection in a healthy population, taking into account their social maladaptation and non-adherence to examination and treatment. This requires an active diagnosis of COVID-19 in all patients with respiratory tuberculosis and HIV-infection who are registered in the office of anti-tuberculosis care for HIV-infected in an anti-tuberculosis dispensary, for emergency isolation and treatment.

**Keywords:** coinfection, COVID-19, respiratory tuberculosis, opportunistic lung infections, HIV-infection, immunodeficiency, microbiological diagnostics, molecular genetic diagnostics, radiation diagnostics

**For citation:** Mishin VYu, Mishina AV, Lezhnev DA, Sobkin AL, Sergeeva NV, Kononets AS, Babaeva IYu. The effect of a new coronavirus infection (COVID-19) on clinical and radiological manifestations in patients with comorbidity of respiratory tuberculosis, HIV-infection and opportunistic lung diseases: prospective study design. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):150–156. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201505

## Обоснование

Коинфекция туберкулеза и ВИЧ-инфекции является классической моделью одновременного развития сочетанной патологии, когда по мере прогрессирования иммунодефицита присоединяются оппортунистические заболевания, вирусные гепатиты и сопутствующие заболевания, соматические и психоневрологические болезни, что сопровождается высокой летальностью, несмотря на применение антиретровирусной терапии (АРВТ) [1]. Это было подтверждено нашими приоритетными клинико-рентгенологическими исследованиями у больных при коинфекции туберкулеза органов дыхания (ТОД) и оппортунистических инфекций легких (ОИЛ), таких как бактериальная, грибковая, пневмоцистная и вирусная пневмония и микобактериоз легких у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом [2]. При этом не установлено существенных различий клинико-рентгенологических проявлений данной коинфекции по отдельным ОИЛ, и диагностика возможна только на основе разработанного алгоритма микробиологических и молекулярно-генети-

ческих методов исследования, что необходимо для своевременного назначения комплексного индивидуализированного лечения с целью снижения летальности данной категории пациентов [3].

В настоящее время в иностранных и отечественных публикациях имеются весьма противоречивые сведения об отдельных клинических наблюдениях сочетания COVID-19 и ВИЧ-инфекции [4–13] или туберкулеза [14–16], в них представлены данные об особенностях клинико-рентгенологических проявлений сочетанной патологии как в отсутствие, так и при влиянии COVID-19 на клинические проявления и течение ВИЧ-инфекции или туберкулеза.

COVID-19 создал определенные проблемы у больных с коинфекцией ТОД, ОИЛ и ВИЧ-инфекцией на поздних стадиях с иммунодефицитом в плане диагностики, оценки клинико-рентгенологических признаков, своевременного адекватного этиологического лечения и противоэпидемических мероприятий. Ведение данной категории пациентов требует новых знаний об особенностях клинико-рентгенологических проявлений и диагностики,

**Кононец Александр Семенович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пенициарной медицины ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

**Бабеева Ирина Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ.  
ORCID: 0000-0002-0369-0321

**Aleksandr S. Kononets** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

**Irina Yu. Babaeva** – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University.  
ORCID: 0000-0002-0369-0321

а также мер индивидуальной и коллективной защиты, при этом подобные публикации в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют.

**Цель исследования** – изучить особенности клинико-рентгенологических проявлений и диагностики коинфекции COVID-19, ТОД и ОИЛ у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

### Материалы и методы

Проведено проспективное исследование 58 больных, поступивших в Туберкулезную клиническую больницу №3 им. проф. Г.А. Захарьина, которые были разделены на 1-ю (основную) и 2-ю группу (сравнения).

В 1-ю группу вошли 29 пациентов с коинфекцией COVID-19, лабораторно подтвержденного ТОД (микобактерии туберкулеза – МБТ+) и ОИЛ, 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования при отсутствии АРВТ в возрасте 26–56 лет. Из них мужчин было 19 (65,5±8,8%), женщин – 10 (34,5±8,8%).

Во 2-ю группу вошли 29 аналогичных больных, отобранных по принципу «копия-пара» и полностью идентичных больным 1-й группы с практически сходными возрастными, половыми, социальными и клинико-лабораторными параметрами, но без COVID-19.

Материал из респираторного тракта (мазки из носо- и ротоглотки, мокрота и эндотрахеальный аспират) брали для этиологической диагностики COVID-19, выполняли амплификацию РНК SARS-CoV-2 с обратной транскрипцией и флуоресцентной детекцией методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [17].

Культура МБТ у больных была получена из диагностического материала респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча, кал и пункции периферических лимфатических узлов) при посеве на плотную среду Левенштейна–Йенсена и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960, с определением лекарственной устойчивости полученной культуры к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом абсолютных концентраций [18].

Для этиологической диагностики ОИЛ, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом и вызываемых *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium avium complex*, *Pneumocystis jirovecii*, *Herpes simplex virus 1* и *Cytomegalovirus hominis*, применяли бактериологические, вирусологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала из респираторного тракта, полученного при бронхоальвеолярном лаваже и бронхоскопии. Полученные культуры *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus* исследовали на лекарственную устойчивость к антибиотикам широкого спектра действия – АШСД (диск-диффузионным методом или методом серийных разведений) [19].

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии и вирусной нагрузки по числу копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевое исследование, включавшее компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование внутренних органов.

**Статистическую обработку данных** осуществляли при помощи программы Microsoft Office Excel 2019 (США) с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала (ДИ). Критерий значимости *p* определяли по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими показателями считали статистически значимыми при *p*<0,05.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ

**Таблица 1. Число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1 мкл крови у больных в наблюдаемых группах (M±m)**

Число CD4 <sup>+</sup> -лимфоцитов в 1 мкл крови	1-я группа (n=29), абс. (%)	2-я группа (n=29), абс. (%)	<i>P</i>
50–30	3 (10,3±5,6)	4 (13,8±6,4)	>0,05
29–20	9 (31,0±8,5)	10 (34,5±8,8)	>0,05
19–10	10 (34,5±8,8)	9 (31,0±8,5)	>0,05
<9	7 (24,1±7,9)	6 (20,7±7,5)	>0,05

ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», протокол №61 от 16.09.2021 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

### Результаты

У всех 58 больных 1-й и 2-й групп ВИЧ-инфекция была первым заболеванием, на момент диагностики у 42 (72,4±5,9%) пациентов установлен парентеральный путь заражения, у 16 (27,6±5,9%) – половой. Все они состояли на учете в СПИД-центре, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности к обследованию и лечению, АРВТ практически не получали, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностированы сопутствующие заболевания: вирусный гепатит В или С и у 19 (32,8±6,2%) – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

ТОД у 58 больных был выявлен через 6–9 лет от момента диагностики ВИЧ-инфекции при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и подтвержден при комплексном обследовании в противотуберкулезном диспансере, где в диагностическом материале респираторного тракта были обнаружены МБТ. При этом социальный статус пациентов практически не изменился, они продолжали оставаться наркозависимыми, болели вирусным гепатитом В или С, но число больных ХОБЛ возросло до 70,7±6,0% случаев (n=41).

Больные были госпитализированы в туберкулезную больницу в специализированное отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, где в приемном отделении у 29 пациентов 1-й группы был диагностирован COVID-19, и они были изолированы в специализированное обсервационное отделение – «красную зону». Во 2-й группе 29 больных, у которых не был верифицирован COVID-19, госпитализированы в отделение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1 мкл крови у больных в наблюдаемых группах представлено в табл. 1.

Как следует из табл. 1, в наблюдаемых группах число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различалось. В 1-й группе в диапазоне 50–30 клеток в 1 мкл оно находилось у 10,3% больных, 29–20 – у 31,0%, 19–10 – у 34,5% и менее 9 – у 25,9%; во 2-й группе: у 13,8, 34,5, 31,0 и 20,7% пациентов соответственно (*p*>0,05). Среднее число CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1 мкл крови также было одинаковым и составляло у больных 1-й группы 24,1±0,64, 2-й – 29,7±0,54 клеток в 1 мкл (*p*>0,05). При этом вирусная нагрузка у пациентов в обеих наблюдаемых группах была более 500 000 РНК ВИЧ-копий на 1 мл крови. Полученные результаты у пациентов обеих групп определяют у них выраженный иммунодефицит и соответствуют 4В-стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ.

Таким образом, коинфекция COVID-19 и ТОД у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции по числу CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1 мкл и вирусной нагрузки в крови не отличается от пациентов без COVID-19, что говорит об однотипности низ-

кого иммунного ответа, сходстве клинико-рентгенологических проявлений и высокой частоте риска развития ОИЛ.

У больных 1 и 2-й группы ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями, подтвержденными выделением МБТ в диагностическом материале из различных органов. При этом в 1-й группе 2 органа были поражены у 14 пациентов, 3 – у 7, 4 – у 2, 5 – у 2; во 2-й группе число поражений составило 12, 8, 1 и 2 соответственно ( $p>0,05$ ). Наиболее частыми внелегочными локализациями туберкулеза в наблюдаемых группах были поражение внутригрудных лимфатических узлов и плевры (у всех больных), кишечника и брыжеечных лимфатических узлов (у 16 человек 1-й группы и у 17 – 2-й) и периферических лимфатических узлов (у 18 человек 1-й группы и у 18 – 2-й). Довольно часто встречался туберкулез центральной нервной (6 и 5 больных соответственно) и мочеполовой систем (7 и 8 больных соответственно). Несколько реже обнаруживали туберкулез селезенки (4 и 3 больных соответственно) и костей и суставов (4 и 5 больных соответственно). Поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха зарегистрированы у единичных пациентов.

Следовательно, при коинфекции COVID-19 и ТОД у больных 4В-стадии ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ ТОД сочетается с генерализацией туберкулеза и множественными внелегочными поражениями, что практически не отличается от пациентов без COVID-19 и что в значительной степени определяет тяжелое течение сочетанной патологии со сходными клинико-рентгенологическими проявлениями коинфекционной болезни.

При микробиологическом и ПЦР-исследовании диагностического материала из респираторного тракта были также идентифицированы возбудители ОИЛ. ОИЛ и частота встречаемости их возбудителей у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, разные ОИЛ и частота их возбудителей у больных в наблюдаемых группах существенно не различались.

Бактериальная пневмония, вызванная *Str. pneumoniae*, была диагностирована в 1-й группе у 34,5%, во 2-й – у 27,6% пациентов; пневмония, обусловленная *H. influenzae*, – у 24,1 и 20,6% больных соответственно; пневмония, вызванная *S. aureus*, – у 13,8 и 17,2% пациентов соответственно ( $p>0,05$ ). Кандидоз легких, обусловленный *C. albicans*, диагностирован в 1-й группе в 31,0, во 2-й – в 34,5% случаев; микобактериоз легких вследствие инфекции *M. avium complex* – в 31,0 и 27,6 случаев соответственно; пневмоцистная пневмония, вызванная *P. jiroveci* – в 24,1 и 20,6% случаев соответственно ( $p>0,05$ ). Вирусная пневмония, вызванная *Herpes simplex virus*, установлена в 1-й группе в 27,6, во 2-й – в 24,1% случаев, а обусловленная *Cytomegalovirus hominis* – в 20,6 и в 17,2% случаев соответственно ( $p>0,05$ ). При этом сочетание двух ОИЛ было зарегистрировано у 12 больных 1-й группы и у 11 – 2-й, а сочетание трех – у 3 и 4 соответственно.

Данные ОИЛ вносят определенные клинические особенности в течение болезни и осложняют течение коинфекционной болезни, проявляющейся не только в поражении органов дыхания, но и в других органах и системах. В частности, сюда можно отнести поражение слизистых оболочек и кожного покрова, вызванное *S. aureus*, *C. albicans*, *Herpes simplex virus* и *Cytomegalovirus hominis*; поражение органов брюшной полости, обусловленное *M. avium complex*; развитие менингита и менингоэнцефалита, вызванных *C. albicans* (у 6 пациентов 1-й группы и у 4 – 2-й) и *Cytomegalovirus hominis* (у 8 – 1-й и 5 – 2-й;  $p>0,05$ ).

Таким образом, при коинфекции COVID-19 и ТОД у больных 4В-стадией ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ встречались и другие ОИЛ с той же частотой, что и у пациентов

Таблица 2. ОИЛ и частота встречаемости их возбудителей у больных в наблюдаемых группах ( $M\pm m$ )

Диагноз ОИЛ	Возбудитель ОИЛ	1-я группа (n=29), абс (%)	2-я группа (n=29), абс (%)	p
Бактериальная пневмония	<i>Str. pneumoniae</i>	10 (34,5±8,8)	8 (27,6±8,2)	>0,05
	<i>H. influenzae</i>	7 (24,1±7,9)	6 (20,6±7,5)	>0,05
	<i>S. aureus</i>	4 (13,8±6,4)	5 (17,2±8,5)	>0,05
Кандидоз легких	<i>C. albicans</i>	9 (31,0±8,5)	11 (34,5±9,0)	>0,05
Микобактериоз легких	<i>M. avium complex</i>	9 (31,0±8,5)	8 (27,6±8,2)	>0,05
Пневмоцистная пневмония	<i>P. jiroveci</i>	7 (24,1±7,9)	6 (20,6±7,5)	>0,05
Вирусная пневмония	<i>Herpes simplex virus 1</i>	8 (27,6±8,3)	7 (24,1±7,9)	>0,05
	<i>Cytomegalovirus hominis</i>	6 (20,6±7,5)	5 (17,2±8,5)	>0,05

без COVID-19, что определяет сходство клинико-рентгенологических проявлений и затрудняет их различие ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий с различными клиническими проявлениями, требующее комплексной этиологической диагностики конкретных болезней.

Клиническая картина болезни у больных 1 и 2-й групп практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невропатией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожного покрова, лихорадкой, ознобом и показателями воспаления в лабораторных анализах, характерными для септического состояния. Все это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем.

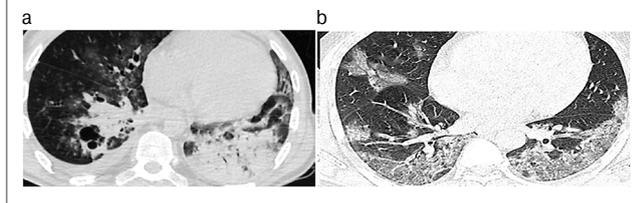
Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у больных 1 и 2-й групп также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, выделением слизисто-гноющей мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких. Следует отметить, что у пациентов 1-й группы кашель был более выражен, мокрота имела слизисто-гноющий характер, с кровохарканьем, присутствовали бронхоспазм и нарастающая легочно-сердечная недостаточность, в ряде случаев отмечались кожные высыпания, аносмия, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромбозы и тромбоземболии, а также синдром Гиена-Барре. Однако подобные клинические признаки с различной частотой встречались и у пациентов без COVID-19, что в значительной степени обусловлено ОИЛ.

Таким образом, при коинфекции COVID-19, ТОД и ОИЛ у больных 4В-стадией ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ клиническая картина, характеризующаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична при сравнении с таковой у пациентов без COVID-19.

На КТ органов грудной клетки у больных 1 и 2-й групп визуализируется комплекс одновременного сочетания трех патологических синдромов: диссеминации, усиления легочного рисунка и аденопатии.

Синдром диссеминации, представленный очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов, на фоне которых выявляются просветы бронхов, преимущественно обнаружен в нижних долях легких с образованием деструкции легочной ткани, бронхогенным обсеменением, а у более чем половины

**Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна:** а – пациент, 36 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции COVID-19, ТОД и бактериальной пневмонией (вызванной *S. aureus*); б – пациент, 38 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции ТОД и бактериальной пневмонией (вызванной *S. aureus*).



больных – с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Синдром усиления легочного рисунка имел «сетчатый» характер вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с участками уплотнения по типу «матового стекла» с диффузным понижением прозрачности легочной ткани и развитием кистозно-дистрофических изменений, на фоне чего выявлялось уплотнение междолевой и висцеральной плевры. Синдром аденопатии представлен двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии. В этих случаях не последнюю роль играло одновременное наложение нескольких патологий и изменений, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом, в том числе связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией, в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, первичной легочной гипертензии и высокой частой ХОБЛ, ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений. При этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями отдельных ОИЛ [20, 21].

Площадь поражения легких у больных обеих групп составляла 80–100% и была практически сопоставимой. Дифференцировать данные изменения на КТ органов грудной клетки по конкретным патологиям не представлялось возможным ввиду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом и молекулярно-генетическом установлении этиологии возбудителей COVID-19, ТОД и ОИЛ.

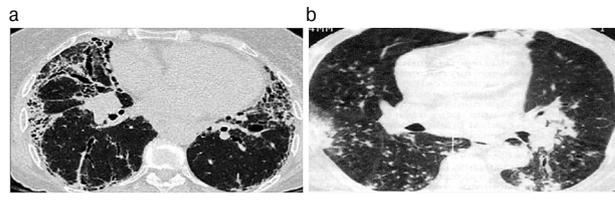
В качестве примеров приводим КТ органов грудной клетки, иллюстрирующую сходство КТ-признаков у больных 1 и 2-й групп, с этиологической верификацией бактериальной пневмонии (вызванной *S. aureus*) с COVID-19 (рис. 1, а) и без COVID-19 (рис. 1, б); микобактериозом легких (обусловленным *M. avium complex*) с COVID-19 (рис. 2, а) и без COVID-19 (рис. 2, б); пневмоцистной пневмонией (вызванной *P. jirovecii*) с COVID-19, ТОД (рис. 3, а) и без COVID-19 (рис. 3, б) и вирусной пневмонией (вследствие инфекции *Cytomegalovirus hominis*) с COVID-19, ТОД (рис. 4, а) и без COVID-19 (рис. 4, б).

Таким образом, на КТ органов грудной клетки у больных 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ с коинфекцией COVID-19, ТОД и ОИЛ визуализируются однотипные синдромы наложения нескольких болезней, такие же, как и у пациентов без COVID-19. Дифференцировать их не представляется возможным, это требует разработки новых критериев алгоритма лучевой диагностики в сопоставлении с данными этиологической верификации возбудителей настоящих инфекций.

Частота и характер лекарственной чувствительности МБТ к ПТП у больных в наблюдаемых группах представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, в наблюдаемых группах МБТ чувствительные ко всем ПТП, и монорезистентные МБТ

**Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна:** а – пациент, 28 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции COVID-19, ТОД и микобактериозом легких (вызванным *M. avium complex*); б – пациент, 32 года, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции ТОД и микобактериозом легких (вызванным *M. avium complex*).



**Таблица 3. Частота и характер лекарственной чувствительности МБТ к ПТП у больных в наблюдаемых группах (M±m)**

Лекарственная чувствительность МБТ к ПТП	1-я группа (n=29), абс (%)	2-я группа (n=29), абс (%)	p
Чувствительность ко всем ПТП	- (-)	- (-)	-
Монорезистентность	- (-)	- (-)	-
Полирезистентность	8 (27,6±8,3)	6 (20,7±7,5)	>0,05
Множественная лекарственная устойчивость	13 (44,8±9,2)	15 (51,7±9,3)	>0,05
Широкая лекарственная устойчивость	8 (27,6±8,3)	8 (27,6±8,3)	>0,05

Примечание. - (-) – отсутствие больных с моно- и полирезистентностью.

у больных не выявлялись, а полирезистентные МБТ в 1-й группе были обнаружены у 27,6%, а во 2-й – у 20,7% пациентов ( $p>0,05$ ).

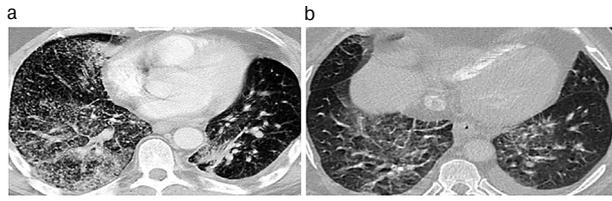
У наибольшего числа больных в наблюдаемых группах МБТ имели множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) к сочетанию изониазида и рифампицина с другими ПТП и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) – к сочетанию изониазида, рифампицина, фторхинолонов (левофлоксацин и моксифлоксацин) и инъекционным ПТП (канамицин, амикацин и капреомицин). МЛУ в 1-й группе была выявлена в 44,8%, во 2-й – в 51,7% случаев, ШЛУ – в 27,6 и 27,6% случаев соответственно ( $p>0,05$ ).

Следовательно, при коинфекции COVID-19, ТОД и ОИЛ у больных 4В-стадией ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ в 85–90% случаев выявляется МЛУ и ШЛУ МБТ к ПТП, что аналогично результатам, полученным у пациентов без COVID-19.

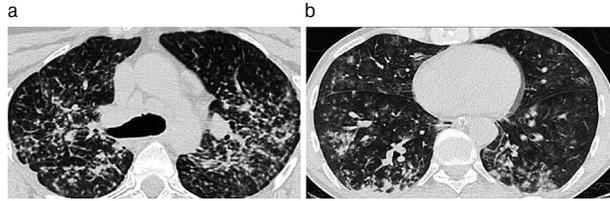
При исследовании резистентности *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. aureus* – возбудителей бактериальной пневмонии – было установлено, что у 18 больных 1-й группы и у 13 – 2-й с бактериальной пневмонией *Str. pneumoniae* и *H. influenzae* оказались множественно резистентными к β-лактамам, тетрациклину, эритромицину, левомицетину и другим АШСД, а также к препаратам, применяемым для лечения туберкулеза и микобактериоза: рифампицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, амоксциллину/клавуланату, кларитромицину и меропенему. В то же время у 4 пациентов 1-й группы и у 5 – 2-й *S. aureus* были метициллин-резистентны и устойчивы к тем же препаратам.

Таким образом, у больных с коинфекцией COVID-19, ТОД и ОБЛ у больных 4В-стадией ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ перед назначением лечения ТОД, бактериальной пневмонии и микобактериоза легких необходимо обязательное определение конкретной лекарственной устойчивости ко всем ПТП и АШСД для выбора строго индивидуализированного подхода к терапии.

**Рис. 3. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна:** *a* – пациент, 29 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции COVID-19, ТОД и пневмоцистной пневмонией (вызванной *P. jiroveci*); *b* – пациент, 30 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции ТОД и пневмоцистной пневмонией (вызванной *P. jiroveci*).



**Рис. 4. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна:** *a* – пациент, 26 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции COVID-19, ТОД и вирусной пневмонией (вызванной *Cytomegalovirus hominis*); *b* – пациент, 29 лет, с 4В-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без АРВТ и верифицированной коинфекции ТОД и вирусной пневмонией (вызванной *Cytomegalovirus hominis*).



## Обсуждение

Коинфекция COVID-19, ТОД и ОИЛ у больных 4В-стадией ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностировалась через 6–9 лет после обнаружения ВИЧ-инфекции и на момент выявления ТОД с выделением МБТ, в репродуктивном и продуктивном возрасте, у неработающих, не имеющих семьи, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкогольные напитки и куривших табачные изделия, имевших сопутствующий вирусный гепатит В или С и ХОБЛ. У этих пациентов заболевание характеризуется выраженным иммунодефицитом (количество  $CD4^+$ -лимфоцитов меньше 50 в 1 мкл крови, со средним показателем, не превышающим 30 клеток в 1 мкл крови), генерализацией туберкулеза с внелегочными поражениями и с различной частотой ОИЛ, вызванных *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *C. albicans*, *M. avium complex*, *P. jiroveci*, *Herpes simplex virus 1* и *Cytomegalovirus hominis*. Это определяет сходство клинических признаков и затрудняет их различие

ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий с различными клиническими проявлениями, что требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней, как и у пациентов без COVID-19.

## Заключение

Дифференцировать заболевания респираторной системы по данным клинических и лучевых методов исследования у этих пациентов не представляется возможным, и такие больные долго не будут обнаружены, что делает их особенно опасной категорией для заражения здорового населения с учетом их социальной дезадаптации, не критического отношения к состоянию своего здоровья и неприверженности к обследованию и лечению. Необходимо в обязательном порядке организовать активное регулярное обследование всех больных с коинфекцией ТОД и ВИЧ-инфекцией, в особенности на поздних стадиях, на COVID-19 в кабинете противотуберкулезной помощи

ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере, а при выявлении COVID-19 произвести строгую изоляцию и назначить комбинированное лечение.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (протокол №61 от 16.09.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (protocol №61, 16.09.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

- Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., и др. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(3):9-25 [Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Comorbid and severe forms of HIV infection in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(3):9-25 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л., Осадчая О.А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):68-70 [Mishina AV, Mishin VYu, Sobkin AL, Osadchaya OA. Disseminated and generalized pulmonary TB and opportunistic diseases in patients with late-stage HIV infection and immunosuppression. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(12):68-70 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70
- Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., и др. Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):78-86 [Mishina AV, Mishin VYu, Ergeshov AE, et al. Features of clinical manifestations and diagnostics of a combination of respiratory tuberculosis with opportunistic lung infections in adult patients with late stages of HIV infection with immunodeficiency. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):78-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.11.200184

- Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2276-8. DOI:10.1093/cid/ciaa579
- Guo W, Ming F, Dong Yu, et al. A Survey for COVID-19 among HIV/AIDS Patients in Two Districts of Wuhan, China (3/4/2020). Preprint. 2020. DOI:10.2139/ssrn.3550029
- Härter G, Spinner CD, Roeder J, et al. COVID-19 in people living with human immunodeficiency virus: a case series of 33 patients. *Infection*. 2020;48:681-6. DOI:10.1007/s15010-020-01438-z
- Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e308-9. DOI:10.1016/S2352-3018(20)30105-3
- Shiau S, Krause DK, Valera P, et al. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective. *AIDS Behav*. 2020;24(8):2244-9. DOI:10.1007/s10461-020-02871-9
- Cabello A, Zamorro B, Nistal S, et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis*. 2021;102:310-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.10.060
- Hoffmann C, Casado JL, Harter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*. 2021;22(5):372-8. DOI:10.1111/hiv.13037
- Гаус А.А., Климова Н.В. Рентгеноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021;13(2):77-84 [Gauss AA, Klimova NV. X-RAY-morphological features of the current COVID-19 and HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(2):77-84 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2021-13-2-77-84
- Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., и др. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021;4:20-4 [Kravchenko AV, Kuimova UA, Kanestri VG, et al. Clinical course and approaches to therapy of patients with combined infection (HIV-infection and COVID-19). *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021;4:20-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.4.20-4
- Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П., и др. COVID-19/ВИЧ коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса. *Терапия*. 2021;7(4):18-24 [Mazus AI, Nagibina MV, Bessarab TP, et al. COVID-19/HIV coinfection: characteristics of patients of the Moscow metropolis. *Therapy*. 2021;7(4):18-24 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2021.4.18-24
- Faqihi F, Alharthy A, Noor A, et al. COVID-19 in a patient with active tuberculosis: A rare case-report RSS. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101146. DOI:10.1016/j.rmcr.2020.101146
- Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2001708. DOI:10.1183/13993003.01708-2020
- Старшинова А.А., Довгалою И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1(83):10-4 [Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities. *Pacific Medical Journal*. 2021;1(83):10-4 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2021-1-10-14
- Временные методические рекомендации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13-1 (17.11.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>. Ссылка активна на 04.04.2022 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). V. 13-1 (17.11.2021). Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Available at: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>. Accessed: 04.04.2022 (in Russian)].
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.-Тверь: Издательство «Триада», 2014. Режим доступа: [https://aidsomsk.ru/sites/default/uploads/\\_-.pdf](https://aidsomsk.ru/sites/default/uploads/_-.pdf). Ссылка активна на 04.04.2022 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. Moscow-Tver': Triada, 2014. Available at: [https://aidsomsk.ru/sites/default/uploads/\\_-.pdf](https://aidsomsk.ru/sites/default/uploads/_-.pdf). Accessed: 04.04.2022 (in Russian)].
- Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020. Режим доступа: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslykh-2020/> Ссылка активна на 04.04.2022 [Klinicheskie rekomendatsii. VICH-infektsiia u vzroslykh. 2020. Available at: <http://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslykh-2020/> Accessed: 04.04.2022 (in Russian)].
- Барлетт Дж, Галланта Д, Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции (пер. с англ.). М.: Р. Валента, 2012 [Bartlett J, Gallanta D, Fam P. *Klinicheskie aspekty VICH-infektsii* (translated from English). Moscow: R. Valenta, 2012: 528 (in Russian)].
- Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевание легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. В 3 т. М.: Литерра, 2017 [Mishin VYu, Protasov AD, Zhestkov AV. *Zabolevanie legkikh u patsientov s VICH-infektsiei. Respiratornaia meditsina. Rukovodstvo. Pod red. AG Chuchalina. 2-e izd., pererab. i dop. V 3 t.* Moscow: Literra, 2017 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Коррекция терапии сопутствующей хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких у пациента с впервые выявленным туберкулезом легких. Клинический случай

Н.В. Багишева<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>1,2</sup>, Д.И. Трухан<sup>✉1</sup>, И.А. Викторова<sup>1</sup>, М.В. Моисеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

Хроническая сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких в ряде случаев являются коморбидными состояниями, характеризующимися более тяжелым течением каждого из заболеваний и ухудшающими прогноз для пациента. Дополнительные усилия от врача требуются при присоединении туберкулеза легких у данной категории пациентов для улучшения исходов лечения. Приводится клинический пример коррекции терапии хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких у пациента с туберкулезом легких.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез легких, диагностика, лечение  
**Для цитирования:** Багишева Н.В., Мордык А.В., Трухан Д.И., Викторова И.А., Моисеева М.В. Коррекция терапии сопутствующей хронической сердечной недостаточности и хронической обструктивной болезни легких у пациента с впервые выявленным туберкулезом легких. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(3):157–159. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201525

## CASE REPORT

## Therapy correction of concerned chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a patient with first identified pulmonary tuberculosis. Case report

Natalia V. Bagisheva<sup>1</sup>, Anna V. Mordyk<sup>1,2</sup>, Dmitry I. Trukhan<sup>✉1</sup>, Inna A. Viktorova<sup>1</sup>, Marina V. Moiseeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Omsk, Russia

## Abstract

Chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in some cases are comorbid conditions characterized by a more severe course of each of the diseases and worsening the prognosis for the patient. Additional efforts from the doctor are required when pulmonary tuberculosis is added in this category of patients to improve treatment outcomes. A clinical example of the correction of therapy for chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a patient with pulmonary tuberculosis is given.

**Keywords:** chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis, diagnosis, treatment

**For citation:** Bagisheva NV, Mordyk AV, Trukhan DI, Viktorova IA, Moiseeva MV. Therapy correction of concerned chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in a patient with first identified pulmonary tuberculosis. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(3):157–159. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201525

Одним из примеров актуальности и важности проблемы коморбидных состояний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1]. Лидирующее положение по распространенности и влиянию на прогноз ХОБЛ занимают коморбидные сердечно-сосудистые заболевания. Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-

сосудистых заболеваний является отражением существования взаимосвязей между этими заболеваниями – общими звеньями патогенеза, требующими индивидуализированного подхода к терапии [2]. Таким образом, ХОБЛ в настоящее время признается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [3].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Багишева Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

**Мордык Анна Владимировна** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО ОмГМУ, проф. Центра образования ФГБУ НМИЦ ФПИ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

**Викторова Инна Анатольевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

**Моисеева Марина Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

✉ **Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Natalia V. Bagisheva** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

**Anna V. Mordyk** – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

**Inna A. Viktorova** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

**Marina V. Moiseeva** – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: lisnyak80@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3458-9346

ХОБЛ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) имеют общие предшествующие факторы риска, особенно длительную историю курения, возраст, патофизиологические механизмы («кардиопульмональный континуум») и системное воспаление, активация нейрогуморальных систем) и часто сосуществуют [1]. Данные о распространенности ХОБЛ у пациентов с ХСН варьируют от 10 до 50%, и цифры выше у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), чем со сниженной ФВ. Пациенты с сохраненной ФВ старше и имеют больше коморбидных состояний [3]. ХОБЛ влияет на конечно-систолическое и конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ, что способствует увеличению массы миокарда ЛЖ и диастолической дисфункции ЛЖ, ведущую роль в патогенезе играет гиперинфляция [4, 5]. Основным механизмом диастолической дисфункции ЛЖ у больных ХОБЛ с выраженной гиперинфляцией является снижение преднагрузки. ХОБЛ и ХСН имеют сходные симптомы и клинические признаки, которые могут маскировать респираторную или кардиальную симптоматику [6]. Усугубляет сложившуюся ситуацию наличие легочного туберкулеза.

Присутствие трех заболеваний одновременно (туберкулез + ХОБЛ+ХСН) может помешать правильной диагностике каждого из них. В ряде исследований показана гиподиагностика ХСН на фоне ХОБЛ, что может влиять на терапевтические стратегии и прогноз [2, 7].

**Цель исследования** – изучение особенностей клинических проявлений, диагностических исследований и терапии у пациента с сочетанной патологией: туберкулез легких, ХОБЛ и ХСН.

Пациент Г., мужчина 57 лет, доставлен в пульмонологическое отделение БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №2» по неотложной помощи. Жалобы на одышку смешанного характера, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, кашель с гнойной вязкой мокротой в небольшом количестве, общую слабость, быструю утомляемость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Из анамнеза известно, что кашель беспокоит около 19 лет, одышка – 12 лет, последние 5 лет постоянно принимает 20 мг ипратропия бромид 4 раза в сутки. Курит 40 лет по 1 пачке сигарет в день. Анамнез курения – 40 пачка/лет. Аллергологический анамнез не отягощен. Туберкулез, контакт с инфекционными больными ранее отрицает. Профанамнез – аппаратчик. Наследственность не отягощена. Объективно: бледность кожи, диффузный цианоз, аускультативно в легких – жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) – 28 в минуту,  $SpO_2$  – 90%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 уд/мин. Артериальное давление (АД) – 140/90 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

Клинический анализ крови: эритроциты –  $5,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 170 г/л, скорость оседания эритроцитов – 29 мм/ч, лейкоциты –  $10,9 \times 10^9/л$ , палочкоядерные – 4, эритроциты – 4, сегментоядерные – 74, лимфоциты – 10, моноциты – 8%.

Уровень натрийуретического пептида – 37,3 пг/мл.

Данные спирографии: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 41,2%, тест Тиффно – 0,38.

SAT-тест (COPD Assessment Test) – 16 баллов. Степень одышки по mMRC (Modified Medical Research Council) – 3-я степень.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый 87 в минуту, отклонение электрической оси вправо, R-pulmonale, блокада правой ножки пучка Гиса, метаболические изменения в миокарде.

Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях: справа, во втором межреберье, участок затемнения неправильной формы размерами 4×4 см средней интенсивности с нечеткими контурами, очагами отсева в близлежащих отделах легкого, расширение сосудов корней легких, повышение воздушности легочной ткани в нижележащих отделах легких, участки пневмосклероза.

Диагноз при поступлении: основной – ХОБЛ тяжелой степени, группа D, обострение; внебольничная правосторонняя верхнедолевая пневмония; эмфизема легких; пневмосклероз; дыхательная недостаточность (ДН) 2-й степени. Сопутствующие заболевания: ХСН ПА III функционального класса.

Назначена антибактериальная терапия: цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) в дозе 1,0 г 2 раза в день. Бронходилатирующая терапия: ипратропия бромид, способ доставки – небулайзерная терапия по 1 мл 4 раза в день. Терапия ХСН: лозартан по 50 мг в день, биспролол – 5 мг в день.

При дальнейшем обследовании в мокроте методами простой бактериоскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+).

Клинический диагноз: основной – инфильтративный туберкулез легких, правосторонний, верхнедолевой, в фазе инфильтрации, микобактерии туберкулеза (МБТ)+; ХОБЛ тяжелой степени, группа D; пневмосклероз; эмфизема легких; ДН 2-й степени. Сопутствующие заболевания: ХСН ПА III функционального класса.

Пациент переведен в клинический противотуберкулезный диспансер. В условиях клинического противотуберкулезного диспансера пациент Г. дообследован, в мокроте методом полимеразной цепной реакции обнаружена ДНК МБТ, чувствительной к изониазиду и рифампицину. Получал химиотерапию (ХТ) по 1-му режиму (изониазид – 0,6 г/сут, рифампицин – 0,6 г/сут, этамбутол – 1,2 г/сут, пиразинамид – 1,5 г/сут) – в интенсивной фазе 60 доз. Терапия сопровождения для коррекции ХОБЛ следующая: отказ от курения, ипратропия бромид (способ доставки – небулайзерная терапия 1 мл 4 раза в день). Антигипертензивная терапия: лозартан – 50 мг в день, биспролол – 5 мг в день.

Через 7 дней: субъективно ухудшение состояния, усиленные одышки, ЧДД – 32 в минуту, мокрота вязкая, «отходит с трудом». ЧСС – 110 уд/мин. АД – 150/98 мм рт. ст., отеки до нижней трети голеней.

Данные спирограммы: ОФВ<sub>1</sub> – 34,2%, тест Тиффно – 0,32. SAT-тест – 19 баллов. Степень одышки по mMRC – 4-я степень.

ЭКГ: ритм синусовый 98 в мин, отклонение электрической оси вправо, R-pulmonale, блокада правой ножки пучка Гиса, метаболические изменения в миокарде.

Эхокардиография: ФВ 50%, гипертрофия правого предсердия и правого желудочка, диастолическая дисфункция ЛЖ.

В связи с прогрессированием бронхообструктивного синдрома и усугублением течения имеющейся сердечно-сосудистой патологии проведена коррекция терапии: ипратропия бромид отменен, рекомендован прием тиотропия бромид/олодатерола 2,5/2,5 в устройстве «Респимат», проведена коррекция терапии ХСН, назначен дополнительно спиронолактон – 25 мг 3 раза в день. Учитывая потенциальный кардиодепрессивный эффект противотуберкулезных препаратов, назначен миокардиальный цитопротектор триметазилин – 20 мг 2 раза в день в качестве дополнительного препарата в терапии сопровождения ХСН.

На фоне терапии – постепенное улучшение состояния, уменьшение одышки, ЧДД – 26 в минуту, улучшение отхождения мокроты; ЧСС – 80 уд/мин; АД – 140/90 мм рт. ст.

В динамике через 4 нед ОФВ<sub>1</sub> – 56,9%, SAT-тест – 14 баллов, одышка по mMRC – 3 балла. Кашель редкий, в утренние часы, со скудной слизистой мокротой. Цианоз лица уменьшился. В легких дыхание проводится по всем полям, единичные сухие хрипы. ЧДД – 19 в минуту.  $SpO_2$  – 95%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 78 уд/мин; АД – 138/89 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

Тест с 6-минутной ходьбой через 4 нед: 350 м.

Рентгенограмма органов грудной клетки в контроле через 60 доз ХТ по 1-му режиму: уменьшение участка инфильтрации 3×3 см (уменьшение в динамике). В мокроте кислотоустойчивые микобактерии не определяются, негативация мазка мокроты через 60 доз ХТ. Получен посев

мокроты на жидкие питательные среды, чувствительность МБТ сохранена. Принято решение комиссионно о переводе на фазу продолжения 120 доз.

Данные спирограммы: ОФВ<sub>1</sub> – 57,8%, тест Тиффно – 0,45. САТ-тест – 12 баллов. Степень одышки по mMRC – 3-я степень.

ЭКГ: ритм синусовый 76 в мин, отклонение электрической оси вправо, P-pulmonale, блокада правой ножки пучка Гиса, метаболические изменения в миокарде.

Тест с 6-минутной ходьбой через 3 мес терапии: 410 м.

Своевременная медикаментозная коррекция бронхообструктивного синдрома и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациента позволила уменьшить выраженность симптомов указанных заболеваний в рамках легочно-сердечного континуума.

По результатам посевов мокроты на МБТ – абациллирование пациента достигнуто: отрицательные результаты посевов мокроты ежемесячно во 2, 3, 4, 5, 6-й месяцы ХТ. По результатам 6 мес ХТ (180 доз ХТ) – мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки – в SI-II правого легкого фиброзные изменения, единичные фиброзные очаги, площадь фиброзных изменений – 2×2 см. Курс ХТ расценен как эффективный, пациент переведен в 3-ю группу диспансерного наблюдения с диагнозом «клиническое излечение инфильтративного туберкулеза легких с исходом в малые остаточные изменения в виде фиброза и фиброзных очагов в SI-II правого легкого».

Дополнение спиронолактона и триметазида к комплексной терапии основными препаратами (блокаторы рецепторов ангиотензина, β-адреноблокаторы) оказывает положительное влияние на способность пациентов с ХСН с сохраненной ФВ переносить физические нагрузки, также защищает кардиомиоциты от потенциального повреждения различного генеза (ишемического, токсического и т.д.) [8].

## Заключение

Своевременная коррекция терапии коморбидной патологии с использованием индивидуализированного подхода, включающая блокаторы рецепторов ангиотензина II, β<sub>2</sub>-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов и миокардиальный цитопротектор, продемонстрированная в данном клиническом случае, способствует как улучшению прогноза лечения лекарственно чувствительного туберкулеза легких, так и достижению компенсации состояния по коморбидной легочно-сердечной патологии, в том числе и за счет применения рациональных схем терапии ХСН и ХОБЛ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: Клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество. 2018. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf). Ссылка активна на 12.02.2022 [Khronicheskaja obstruktivnaja bolezn' legkikh: Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossijskoe respiratornoe obshchestvo, 2018. Available at: [https://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf). Accessed: 12.02.2022 (in Russian)].
2. Багешева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет.* 2021;14:142-8 [Bagisheva NV, Mordyk AV, Viktorova IA, Truhan DI. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Council.* 2021;14:142-8 (in Russian)].
3. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология.* 2017;27(3):357-65 [Gajnitdinova VV, Avdeev SN. Chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: clinical course, survival and mortality predictors. *Pulmonologiya.* 2017;27(3):357-65 (in Russian)].
4. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистых заболеваний: общие факторы, патофизиологические механизмы и клиническое значение. *Клиническая практика.* 2020;11(1):112-21 [Chaulin AM, Grigor'eva YuV, Duplyakov DV. Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: General Factors, Pathophysiological Mechanisms and Clinical Significance. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):112-21 (in Russian)].
5. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая обструктивная болезнь легких: этиопатогенетическая взаимосвязь и клиническое значение (обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020;35(2):26-34 [Chaulin AM, Duplyakov DV. Cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease: etiopathogenetic relationship and clinical significance (literature review). *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2020;35(2):26-34 (in Russian)].
6. Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология.* 2019;59(2):25-30 [Karoli NA, Borodkin AV, Rebrov AP. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya.* 2019;59(2):25-30 (in Russian)].
7. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология.* 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya.* 2021;61(4):4-14 (in Russian)].
8. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. М. 2020 [Chronic heart failure. Clinical guidelines. Moscow. 2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Роль высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита

Д.А. Кулешов<sup>✉</sup>, И.Е. Тюрин

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить значимость отдельных компьютерно-томографических признаков и их сочетаний для своевременного выявления фиброзной формы гиперчувствительного пневмонита (ГП).

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) легких, выполненной 52 пациентам с фиброзным вариантом ГП (ФГП), у которых клинический диагноз подтвержден при морфологическом исследовании биоптата легкого. Анализ выявленных изменений осуществлялся качественными и количественными методами. В исследование включены признаки, общие для нефиброзного и фиброзного вариантов ГП, в том числе симптом «матового стекла», «мозаичная плотность», центрилобулярные очаги, эмфизема. Отдельно анализировались признаки, относящиеся к легочному фиброзу при ФГП, такие как ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и симптом «сотового легкого». Также определены параметры распределения указанных признаков отдельно в кранио-каудальном направлении и в аксиальной плоскости. Для поиска значимых в диагностике сочетаний томографических признаков проведен корреляционный анализ выявленных изменений.

**Результаты.** Выявленные ВРКТ-признаки ФГП в большинстве случаев соответствуют клиническим рекомендациям по диагностике ГП. Однако при ФГП с высокой частотой выявлены признаки, не соответствующие типичной картине ГП, в частности симптом «матового стекла». Напротив, относительно низкий процент встречаемости наблюдался в отношении центрилобулярных очагов и «мозаичной плотности», которые также являлись важной составной частью типичной картины ГП. Эмфизема, не входящая ни в один из паттернов ГП, отмечена с относительно высокой частотой, и в ряде случаев сочеталась с симптомом «сотового легкого». Наибольшая сила корреляционной связи выявлена у таких сочетаний признаков, как «матовое стекло» + ретикулярные изменения; «матовое стекло» + «мозаичная плотность»; ретикулярные изменения + «мозаичная плотность»; эмфизема + центрилобулярные очаги, а также ретикулярные изменения + бронхоэктазы. Эти сочетания встречались с относительно высокой частотой среди обследованных пациентов.

**Заключение.** Большая часть выявленных изменений соответствует текущим рекомендациям по диагностике ГП. Слабая корреляционная связь между признаками не позволяет с достаточной достоверностью выделить сочетания признаков, способных помочь в ранней диагностике ГП.

**Ключевые слова:** высокоразрешающая компьютерная томография, гиперчувствительный пневмонит, интерстициальные заболевания легких

**Для цитирования:** Кулешов Д.А., Тюрин И.Е. Роль высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике фиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита. Consilium Medicum. 2022;24(3):160–165. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201522

## REVIEW

# High-resolution computed tomography in the diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A review

Dmitrii A. Kuleshov<sup>✉</sup>, Igor E. Tyurin

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** Assess the detection of rare computed tomographic features and their combination to detect cases of fibrotic hypersensitivity pneumonitis (HP). A retrospective analysis of data from high-resolution computed tomography of the lungs was performed in 52 patients with fibrotic hypersensitivity pneumonitis (fHP), in whom the clinical diagnosis was confirmed by morphological examination of lung biopsy. The analysis of the identified changes was carried out by qualitative and quantitative methods. The study included signs common to non-fibrotic and fibrotic hypersensitivity pneumonitis of HP, including ground glass symptom, mosaic density, centrilobular lesions, and emphysema. Separately, features related to pulmonary fibrosis in fHP, such as reticular changes, traction bronchiectasis, and honeycombing, were analyzed. In addition, the distribution parameters of these signs were determined separately in the crano-caudal direction and in the axial plane. To search for combinations of tomographic features that are significant in the diagnosis, a correlation analysis of the identified changes was carried out.

**Materials and methods.** The revealed CT-signs of fHP in most cases correspond to the clinical recommendations for the diagnosis of HP. However, in fHP, signs were found with a high frequency that did not correspond to the typical picture of HP, in particular, the "ground glass" symptom. On the contrary, a relatively low percentage of occurrence was observed in relation to centrilobular lesions and "mosaic density", which were also an important part of the typical HP pattern. Emphysema, which is not included in any of the HP patterns, was noted with a relatively high frequency, and in some cases was combined with the "honeycomb lung" symptom. The greatest strength of the correlation was found in such combinations of signs as "frosted glass" + reticular changes; "frosted glass" + "mosaic density"; reticular changes + "mosaic density"; emphysema + centrilobular foci, as well as reticular changes + bronchiectasis. These combinations occurred with a relatively high frequency among the examined patients.

**Results.** Most of the identified changes correspond to current recommendations for the diagnosis of HP. A weak correlation between the signs does not allow us to identify combinations of signs with sufficient reliability that can help in the early diagnosis of HP.

**Keywords.** High-resolution computed tomography, hypersensitivity pneumonitis, interstitial lung disease

**For citation:** Kuleshov DA, Tyurin IE. High-resolution computed tomography in the diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis: A review. Consilium Medicum. 2022;24(3):160–165. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201522

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Кулешов Дмитрий Андреевич – аспирант каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: dimson1994@mail.ru

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0003-3931-1431

<sup>✉</sup>Dmitrii A. Kuleshov – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: dimson1994@mail.ru

Igor E. Tyurin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0003-3931-1431

## Введение

Гиперчувствительный пневмонит (ГП) определяется как иммуноопосредованное заболевание, которое проявляется в виде интерстициального заболевания легких у восприимчивых лиц после воздействия на них известного или неизвестного антигена [1]. Список антигенов, способных вызывать ГП, весьма обширен, вследствие чего можно говорить о широкой географической распространенности заболевания. Среди интерстициальных заболеваний легких ГП занимает 3-е место по частоте встречаемости [2]. В настоящее время установлено, что при затяжном течении заболевания ГП способен инициировать процесс фиброобразования легочной ткани, приводящий к выраженной дыхательной недостаточности пациента.

Диагностика ГП часто представляет собой достаточно длительный и сложный процесс. Среди задач диагностики ГП наиболее важной является как можно более раннее выявление изменений, характерных для фиброзной формы ГП (ФГП). Для оценки изменений, выявляемых при интерстициальных заболеваниях легких, используется преимущественно высокоразрешающая компьютерная томография (ВРКТ), которая имеет существенные преимущества в сравнении с рентгенографией как при выявлении патологических изменений в легких, так и при дифференциальной диагностике этого заболевания с другими интерстициальными заболеваниями легких. Применение ВРКТ также позволяет выявить признаки, имеющие большое значение в определении рентгенологических признаков фиброза. Вместе с тем рентгенологическая картина ГП не является строго специфичной для данного заболевания, что не позволяет ограничиться только этой технологией для точной диагностики. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ГП 2020 и 2021 г. позволили систематизировать рентгенологические признаки ГП при ВРКТ и определить место технологии в диагностическом процессе [1]. Вместе с тем до настоящего времени остаются противоречия в понимании морфологической сущности многих ВРКТ-признаков ГП, а также в значении этих признаков в диагностике заболевания, особенно когда речь идет о фиброзирующем процессе.

**Цель исследования** – изучение характера и выраженности ВРКТ-проявлений ГП у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, имеющих морфологически верифицированный диагноз ГП.

## Материалы и методы

Проведен анализ данных ВРКТ-исследований грудной клетки 52 пациентов – 28 мужчин и 24 женщин – с морфологически верифицированным диагнозом ФГП, прошедших обследование в ФМБА России на базе ГБУЗ «ГКБ №57 им. Д.Д. Плетнева». Средний возраст пациентов составляет  $50,7 \pm 13,6$  года. Всем пациентам проведена биопсия легкого. Морфологическая картина ФГП у всех пациентов установлена на основании критериев клинических рекомендаций по диагностике и лечению ГП двумя экспертами-морфологами (А.Л. Черняев, М.В. Самсонова) [1, 3].

Рентгенологические исследования проведены на различных компьютерно-томографических установках по стандартным программам исследования легких: напряжение генерирования рентгеновского излучения 120 кВ, автоматическая экспозиция с помощью программ Care Dose, толщина томографического слоя менее 1,5 мм, наличие хотя бы одной серии томограмм в условиях ВРКТ. Все исследования проведены при глубоком задержанном вдохе. Данные экспираторной компьютерной томографии, даже в случае их наличия, в этом исследовании не учитывались, поскольку у большинства пациентов они отсутствовали.

С учетом положений клинических рекомендаций [1, 3] для анализа и рентгеноморфологических сопоставлений выбраны следующие ВРКТ-симптомы: «матовое стекло»,

«мозаичная плотность», центрилобулярные очаги, эмфизема, ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и «сотовое легкое».

Терминология и анализ ВРКТ-картины проводились согласно критериям глоссария Флейшнеровского общества [4]. Симптом «матового стекла» характеризовался как умеренное повышение плотности легочной ткани, внутри которого сохранялись видимость сосудов и стенок бронхов. Центрилобулярные очаги определялись как небольшие (до 10 мм) участки уплотнения легочной ткани вокруг артерий в центральной части вторичной легочной дольки. Отличительным признаком таких очагов является отсутствия изменений на поверхности висцеральной плевро. «Мозаичная плотность» легочной ткани представляла собой сочетание участков различной плотности в легочной паренхиме, в том числе повышенной воздушности, нормальной плотности и повышенной плотности («матового стекла») [5]. Такую картину «мозаичной плотности» обозначают в настоящее время как симптом трех плотностей. Ретикулярные изменения проявлялись наличием множественных кольцевидных структур, формирующих сеть на определенном участке легочной ткани, отображающих утолщение как междольковых (более 10 мм в диаметре), так и внутридольковых (менее 10 мм в диаметре) перегородок. Тракционные бронхоэктазы представляют собой необратимые расширения бронхов вследствие процессов легочного фиброза. Они отображались в продольном сечении как не суживающиеся к периферии легочного просвета бронхов обычно цилиндрической формы. В поперечном сечении тракционные бронхоэктазы изображались как кольцевидные структуры с толстыми стенками, которые трудно отличить от «сотового легкого». Во всех случаях тракционные бронхоэктазы располагались в зонах измененной легочной ткани. Эмфиземой обозначаются воздушные полости (локальные и/или диффузные), не имеющие видимых стенок или имеющие тонкие стенки. Симптом «сотового легкого» определяется как множественные, субплеврально расположенные воздушные полости с толстыми и хорошо различимыми стенками, часто объединенные в кластеры, размер полостей примерно одинаков и составляет 3–10 мм. При больших размерах таких полостей в ряде случаев возникали непреодолимые сложности с разграничением «сотового легкого» и парасептальной эмфиземы.

С целью полуколичественной оценки ряд признаков, таких как центрилобулярные очаги, эмфизема, «мозаичная плотность» и бронхоэктазы, определялись как имеющийся (1) или отсутствующий (0) признак. Другие признаки, в частности симптом «матового стекла», консолидации, ретикулярные изменения и симптом «сотового легкого», изучены с помощью полуавтоматической системы подсчета объема патологических изменений относительно всего объема легочной ткани. Полученные значения разделялись на несколько групп в зависимости от степени выраженности патологических изменений в паренхиме обоих легких в процентах: 0 (0%), 1 (0,1–10%), 2 (10,1–25%), 3 (25,1–50%), 4 (более 50%).

Выраженность симптома «мозаичной плотности» оценивалась по наличию данного признака в каждой из долей легкого соответственно, показатель выраженности признака варьировал от 0 до 5.

При наличии у пациента признака эмфиземы также собран анамнез курения.

Помимо качественного и количественного определения признаков рассмотрены параметры пространственного распределения патологических изменений в паренхиме легких в кранио-каудальном направлении и в аксиальной плоскости. Кранио-каудальное распределение изменений оценивалось как преимущественно верхнее в верхних и средних долях (1), преимущественно нижнее в нижних долях (2) или диффузное относительно равномерно во всех

долях (3). Распределение в аксиальной плоскости охарактеризовано как преимущественно центральное или перибронховаскулярное (1), преимущественно кортикальное или субплевральное (2) или диффузное (3).

Демонстрация выраженных признаков ВРКТ-признаков осуществлялась методами описательной статистики при помощи программного обеспечения IBM SPSS v26.

Для поиска сочетаний рентгенологических признаков проведен корреляционный анализ каждого описанного рентгенологического признака, относящегося к группе фГП с остальными выбранными признаками, проведен анализ по коэффициенту корреляции Спирмена при помощи программного обеспечения MS Excel и IBM SPSS v26.

## Результаты

Анализ группы пациентов с фГП показал, что симптом «матового стекла» выявлен у 46 (88,5%) пациентов. Распределение этого признака в зависимости от степени выраженности показало, что обычно «матовое стекло» не являлось преобладающим симптомом и занимало относительно небольшой объем легочной паренхимы. Так, 1-я степень выявлена у 32 (61,5%) пациентов, 2-я степень – у 8 (15,4%) пациентов, 3-я степень – у 3 (5,8%) пациентов и 4-я степень – у 3 (5,8%) пациентов. Пример распределения симптома «матового стекла» продемонстрирован на рис. 1.

Симптом консолидации выявлен у только у 7 пациентов в группе из 52 больных с фГП. Выраженность данного признака у всех пациентов соответствовала 1-й степени. Это подтверждает представленную в клинических рекомендациях позицию о том, что консолидация может возникать при фГП, но это относительно редкий и неспецифичный признак данного заболевания.

Центрилобулярные очаги выявлены только у 24 (46,1%) пациентов. В большинстве случаев они представляли собой мелкие очаги низкой плотности (по типу «матового стекла») с нечеткими контурами, плохо различимые на фоне измененной легочной паренхимы.

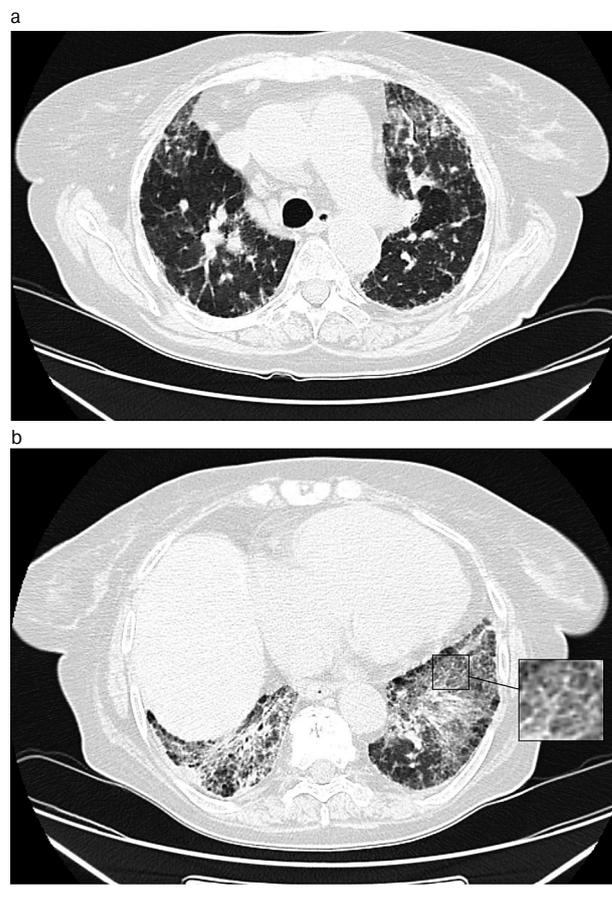
Симптом «мозаичной плотности» определялся у 27 (51,9%) пациентов и распределялся следующим образом: у 4 (14,8%) пациентов признак определялся в одной доле, в 2 долях определялся также у 4 (14,8%) пациентов, в 3 долях – у 3 (11,1%) пациентов, в 4 долях – у 6 (22,2%) пациентов и в 5 долях – у 10 (37,0%) пациентов. Это означает, что почти у 2/3 (59%) пациентов «мозаичная плотность» распространялась на 4 и более долей легких, т.е. занимала значительный объем легочной паренхимы.

Эмфизема выявлена почти в 1/2 случаев, у 22 (42,3%) пациентов. При этом анамнез курения присутствовал лишь у 4 (18%) пациентов. Эмфизема преимущественно носила характер парасептальной у 14 (63,6%) пациентов. Центрилобулярная эмфизема выявлена только у 2 (9,1%) пациентов, и еще у 6 (27,3%) пациентов эмфизема носила смешанный характер в виде центрилобулярной и парасептальной формы.

Ретикулярные изменения оказались наиболее типичными для фГП и выявлены у 49 (94,2%) лиц. Большая часть пациентов имели 1-ю степень выраженности изменений – 34 (65,4%) человека, у 11 (21,2%) наблюдалась 2-я степень выраженности, у 3 (5,8%) пациентов обнаружена 3-я степень выраженности, и у 1 (1,9%) – 4-я степень. Это означает, что распространенные диффузные ретикулярные изменения нетипичны для фГП. Распределение ретикулярных изменений также имело свои особенности. Так, отмечено преобладание в кортикальных и субплевральных отделах легких с преобладанием в нижних долях обоих легких, несколько реже – в центральных и прикорневых отделах, как показано на рис. 2.

Тракционные бронхоэктазы и бронхиолоэктазы присутствовали у 34 (65,4%) пациентов и представляли собой важный признак фГП. Обычно тракционные бронхоэктазы пре-

**Рис. 1. Женщина, 64 года, фГП, ВРКТ:** а – аксиальный срез. Распространенные участки уплотнения по типу «матового стекла» в верхних долях обоих легких, «мозаичная плотность» в виде трех плотностей; б – аксиальный срез. Распространенные участки «матового стекла», на фоне которых видны ретикулярные изменения (увеличенный фрагмент), формирующие симптом «хаотичного мощения», также определяется «мозаичная плотность» с картиной трех плотностей.



обладали в кортикальных отделах легких, несколько реже выявлялись в субплевральных отделах, при этом определялись как в верхних и средних долях, так и в нижних долях с обеих сторон, как продемонстрировано на рис. 3.

«Сотовое легкое» обнаружено всего лишь у 12 (23,1%) пациентов, при этом выраженность этих изменений оказалась минимальной. Так, в зависимости от объема поражения легочной паренхимы 1-я степень установлена у 10 (19,2%) пациентов, и только 2 (3,8%) имели 2-ю степень выраженности признака.

При рассмотрении преимущественного распределения признаков в кранио-каудальном направлении получены следующие данные. У 4 (7,7%) пациентов изменения наблюдались в верхних и средних долях, у 12 (23,1%) – в нижних долях, и у 35 (67,3%) пациентов изменения распределены диффузно по всем долям. Это свидетельствует о том, что преимущественная верхнедолевая локализация поражения не является типичной для фГП.

Распределение изменений в аксиальной плоскости также оценено у всех пациентов. В 2 (3,8%) наблюдениях преобладало центральное или перибронховаскулярное распределение, в 14 (28,8%) – периферическое или субплевральное распределение, в то время как у большинства пациентов – 34 (65,4%) – отмечалось диффузное распределение.

Важно отметить, что у 1 пациента из группы морфологически верифицированного фГП патологические изменения при ВРКТ, характерные для фГП, полностью отсутствовали и представлены только в виде небольших участков консо-

**Рис. 2. Женщина, 61 год, ФГП:** *a* – аксиальный срез демонстрирует множественные линейные участки уплотнения различной протяженности и сетчатые структуры, что соответствует картине ретикулярных изменений. Большая часть подобных структур определяется на фоне участков «матового стекла» (симптом «хаотичного мощения»); *b* – реформация во фронтальной проекции показывает на преимущественно нижнедолевое распределение ретикулярных изменений. В субплевральных отделах определяются единичные участки пониженной плотности, что соответствует картине «мозаичной плотности».

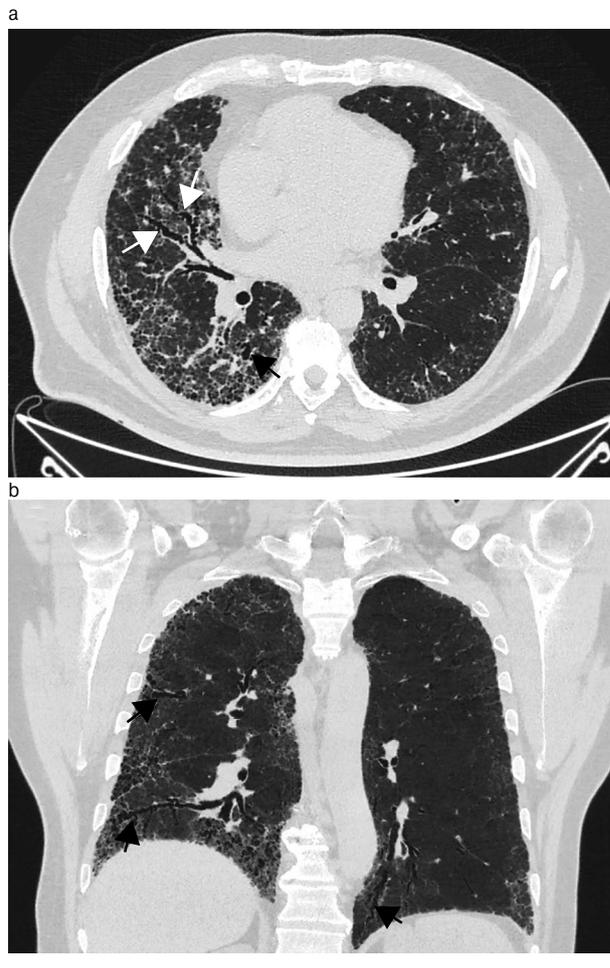


лидации. Однако по результатам проведенного патогистологического исследования выставлен морфологический диагноз ФГП.

Проведение корреляционного анализа между отдельными ВРКТ-признаками позволило выбрать несколько пар симптомов для демонстрации значимости их сочетаний. В процессе анализа результатов исследования выбраны пары, сила корреляций которых превышала 0,2, т.е. имеющие как минимум слабую корреляционную связь. Среди них установлены следующие сочетания: «матовое стекло» + ретикулярные изменения; ретикулярные изменения и бронхоэктазы; «мозаичная плотность» + «матовое стекло»; «мозаичная плотность» + ретикулярные изменения; эмфизема + центрилобулярные очаги.

Наиболее постоянным оказалось сочетание симптома «матового стекла» и ретикулярных изменений. При фГП это сочетание наблюдалось во всех 46 возможных случаях с картиной «матового стекла», причем одинаковая степень выраженности соответствующих признаков наблюдалась в 31 (67,4%) случае из 46 изученных. При исследовании также отмечено, что данные признаки в подавляющем большинстве случаев сочетаются между собой не только наличием, но и расположением при ВРКТ. В результате образуется но-

**Рис. 3. Мужчина, 56 лет, ФГП:** *a* – на аксиальном срезе определяются расширенные просветы бронхов, с деформированными стенками (белые стрелки), окруженные зонами ретикулярных изменений, и небольшие участки «матового стекла»; *b* – реформация во фронтальной проекции с использованием проекций минимальной интенсивности показывает наличие расширенных просветов бронхов в субплевральных отделах на фоне ретикулярных изменений и единичных кист, которые могут соответствовать симптому «сотового легкого».



вый ВРКТ-симптом – crazy paving – симптом «хаотичного мощения», более известный как симптом «бульжной мостовой» при интерпретации изменений в легких при коронавирусной инфекции. В целом он наблюдался у 30 пациентов.

Симптом «мозаичной плотности» и «матового стекла» сочетался в 23 (50%) наблюдениях из 46 случаев с ВРКТ-картиной «матового стекла» при фГП.

Симптом «мозаичной плотности» и ретикулярные изменения сочетаются в 25 случаях из 49 (51%), где присутствует ВРКТ-картина ретикулярных изменений.

Ретикулярные изменения и бронхоэктазы: у всех 34 пациентов, имеющих бронхоэктазы, выявлены ретикулярные изменения. Важно отметить, что среди этого числа пациентов у 23 (67,6%) из 34 также выявлены ретикулярные изменения 1-й степени выраженности. У остальных пациентов бронхоэктазы сочетались с ретикулярными изменениями 2, 3 и 4-й степени выраженности признака.

Сочетание эмфиземы и центрилобулярных очагов встречается у 13 (25%) пациентов в группе фГП.

## Обсуждение

ГП представляет собой заболевание с большим количеством клинических и рентгенологических проявлений. Часто это затрудняет диагностику, не позволяет своевременно исключить патогенный фактор и начать правильное

лечение. Кроме того, ГП проявляется различными рентгенологическими и морфологическими признаками в зависимости от степени выраженности фибротических изменений в легочной ткани. Не существует каких-либо строго определенных патогномоничных ВРКТ, присущих только этому заболеванию и только в конкретной фазе течения. Согласно новым рекомендациям по диагностике ГП, наиболее важными признаками нефиброзного варианта гиперчувствительного пневмонита (нфГП) являются симптом «матового стекла», центрилобулярные очаги и «мозаичная плотность» легочной паренхимы. Для фГП характерно появление ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов и/или симптома «сотового легкого». Обычно эти признаки появляются в том числе на фоне уже имеющихся признаков нфГП [1]. В качестве характеристики распределения изменений при ВРКТ ранее предлагался вариант преимущественно верхней локализации в продольном направлении и перибронховаскулярное распределение при оценке изображений в аксиальной плоскости [6].

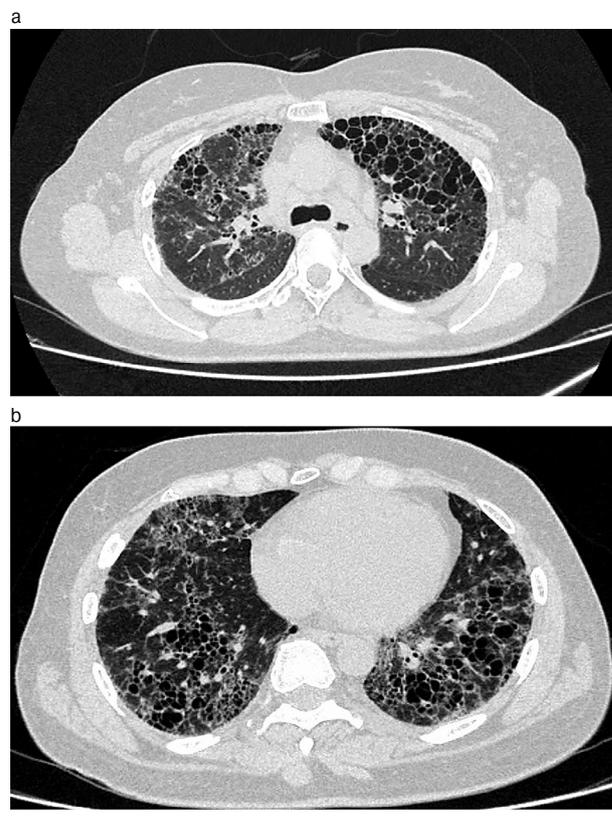
В настоящем исследовании представлены данные, полученные в результате анализа ВРКТ легких в группе из 52 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом фГП. Установлено, что при фГП значительная доля пациентов имеют выраженные ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы, что соответствует набору признаков типичного фГП, представленных в клинических рекомендациях [1]. Симптом «сотового легкого» также встречался при фГП, однако в значительно меньшей степени, чем ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы. Это также соответствует критериям «ВРКТ-признаков типичного фГП». При рассмотрении распределения признаков преобладал диффузный тип, как при кранио-каудальном направлении, так и в аксиальной плоскости.

Вместе с тем в исследовании установлены некоторые различия с текущими рекомендациями. Так, симптом «матового стекла» традиционно рассматривается как один из основных признаков нфГП [6, 7], а в рекомендациях Американского торакального общества от 2020 г. – как важная составная часть типичной картины нфГП. В отношении фГП «матовое стекло» является лишь составной частью ВРКТ-картины, сопоставимой с фГП [1]. Приведенные в нашем исследовании данные указывают на весьма частое появление симптома «матового стекла» и при фГП, который наблюдался у 46 пациентов. Данная особенность находит свое отражение в клинических рекомендациях по ГП от 2021 г., где симптом «матового стекла» указывается как одна из составляющих частей легочного фиброза при условии наличия в нем тракционных бронхоэктазов и/или «сотового легкого» [3].

Примечательна сравнительно невысокая выраженность признаков патологии мелких дыхательных путей в виде симптома «мозаичной плотности» и центрилобулярных очагов, относящихся к ВРКТ-признакам типичного ГП, причем как нефиброзного, так и фиброзного вариантов [1]. Выраженность признаков «мозаичной плотности» не превышает 51,9%, а доля центрилобулярных очагов среди изученных пациентов достигает лишь 46,2%. В нашем исследовании встречались различные варианты «мозаичной плотности», в том числе в виде сочетания нормальной и повышенной воздушности легочной паренхимы (две плотности) и сочетания «матового стекла» и интактной легочной паренхимы (две плотности). Также присутствовал симптом трех плотностей, который считается важным и часто определяющим признаком фГП. Однако доля пациентов с этим симптомом не превышала 33% (9 пациентов из 27).

Обращает на себя внимание относительно высокая частота эмфиземы среди изученных пациентов. Согласно клиническим рекомендациям, эмфизема не является отдельным признаком фГП и редко сочетается с фиброзом легкого [1]. Однако в нашем исследовании эмфизема встре-

**Рис. 4. Женщина, 44 года, ВРКТ, фГП в сочетании с эмфиземой легких.** На аксиальных срезах в верхних и нижних долях обоих легких определяются множественные воздушные полости различного размера и формы, расположенные в глубоких отделах разных долей легких, а также аналогичные по характеру полости в кортикальных и субплевральных отделах легких. Дифференциальная диагностика «сотового легкого» и эмфиземы в таких случаях может быть затруднительной.



чается почти у 1/2 обследованных пациентов – в 42,3% случаев, что позволяет говорить об относительно частой встречаемости признака. Важно, что среди выявленных 22 пациентов с эмфиземой у 18 (81,8%) из них отсутствует анамнез курения, что ставит вопрос о патогенезе эмфиземы в этой группе пациентов и о необходимости дифференциальной диагностики эмфиземы и «сотового легкого» при фГП по данным ВРКТ. Это тем более важно, что в 7 (58,3%) случаях из 12 эмфизема ассоциировалась с симптомом «сотового легкого» и крайне затрудняла интерпретацию изменений в легких при ВРКТ, как показано на рис. 4.

Картина распределения изменений при ВРКТ оказалась разнородной. В исследовании одновременно присутствуют и перибронховаскулярное (центральное) распределение, и субплевральное (кортикальное) распределение, но наиболее частым вариантом стало диффузное распределение. При рассмотрении кранио-каудального распределения патологические изменения преобладали в нижних долях у большинства больных, что противоречит устоявшейся точке зрения о том, что при ГП изменения преобладают в верхней части легких. В ряде случаев патологические изменения располагаются только в нижних долях, но верхние доли сохраняются интактными, что является типичным для обычной интерстициальной пневмонии и определяет объективные трудности в интерпретации изменений в легких у таких пациентов.

Для выявления рентгенологических критериев ранней диагностики фГП проведено исследование определенных сочетаний ВРКТ-признаков. Корреляционный анализ выявил преимущественно слабую корреляционную связь между признаками, причем это касается связей между номиналь-

ными данными, между порядковыми данными, а также сопоставления номинальных и порядковых данных. По результатам анализа выявлено наличие взаимосвязи между рядом признаков, например «матовое стекло» и ретикулярные изменения; «мозаичная плотность» и «матовое стекло»; «мозаичная плотность» и ретикулярные изменения, а также центрилобулярные очаги и эмфизема. Однако сила корреляционной связи практически во всех перечисленных сочетаниях признаков не превышала значения 0,4.

Несмотря на это обстоятельство, в данном исследовании продемонстрировано, что сочетания отдельных симптомов с высокой частотой встречаются при фГП. Среди них можно отдельно выделить симптом «мозаичной плотности», рассматривавшийся в ряде работ как наиболее значимый в диагностике ГП [8]. В некоторых работах сделана попытка разработать диагностические модели, среди которых сочетания признаков с «мозаичной плотностью» отмечались как наиболее значимые [9, 10]. В настоящем исследовании «мозаичная плотность» в большинстве случаев сочетается с симптомом «матового стекла» и ретикулярными изменениями.

### Заключение

В проведенном исследовании 52 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом фГП изучены особенности ВРКТ-картины изменений в легких. Продемонстрировано, что в значительном количестве случаев рентгенологические признаки фГП не полностью соответствовали выделенным паттернам ГП в рекомендациях от 2020 г. и несколько более поздних рекомендациях от 2021 г. Ряд наблюдений также демонстрирует, что компьютерно-томографическая картина, сопоставимая с фГП, встречается значительно чаще предполагаемого, что, в свою очередь, требует использования дополнительных методов диагностики. Согласно данным корреляционного анализа, различные сочетания рентгенологических признаков имеют слабые взаимосвязи друг с другом, что затрудняет поиск возможных сочетаний признаков, позволяющих с высокой долей вероятности предположить фГП. Данные наблюдения показывают сложность выявления ранних признаков фГП, а также необходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Литература/References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):e36-69. DOI:10.1164/rccm.202005-2032st
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180076. DOI:10.1183/16000617.0076-2018
3. Fernández Pérez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis. *Chest.* 2021;160(2):e97-156. DOI:10.1016/j.chest.2021.03.066
4. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology.* 2008;246(3):697-722. DOI:10.1148/radiol.2462070712
5. Kligerman SJ, Henry T, Lin CT, et al. Mosaic Attenuation: Etiology, Methods of Differentiation, and Pitfalls. *Radiographics.* 2015;35(5):1360-80. DOI:10.1148/rg.2015140308
6. Silva CIS, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Differentiation from Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia by Using Thin-Section CT. *Radiology.* 2008;246(1):288-97. DOI:10.1148/radiol.2453061881
7. Vasakova M, Morell F, Walsh S, et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):680-9. DOI:10.1164/rccm.201611-2201pp
8. Barnett J, Molyneux PL, Rawal B, et al. Variable Utility of Mosaic Attenuation to Distinguish Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis from Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Eur Respir J.* 2019;54(1):1900531. DOI:10.1183/13993003.00531-2019
9. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, et al. Development and Validation of a Radiologic Diagnosis Model for Hypersensitivity Pneumonitis. *Eur Respir J.* 2018;52(2):1800443. DOI:10.1183/13993003.00443-2018
10. Johansson KA, Elicker BM, Vittinghoff E, et al. A diagnostic model for chronic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax.* 2016;71(10):951-4. DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-208286

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Лимфангиолейомиоматоз легких: особенности клинической картины, диагностики и лечения на примере клинического случая

Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова✉, М.С. Бельснер

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

В статье освещены основные вопросы этиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения пациентов с лимфангиолейомиоматозом. В клиническом наблюдении представлены особенности состояния, темпы прогрессирования, диагностические подходы и программы ведения пациентки с редкой кистозной патологией легких.

**Ключевые слова:** лимфангиолейомиоматоз, ингибиторы mTOR, клинический случай

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Бельснер М.С. Лимфангиолейомиоматоз легких: особенности клинической картины, диагностики и лечения на примере клинического случая. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):166–169. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201504

## CASE REPORT

# Lymphangiomyomatosis of the lungs: features of the clinical picture, diagnosis and treatment. Case report

Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova✉, Mariia S. Bel'sner

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

The article highlights the main issues of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of patients with lymphangiomyomatosis. The clinical observation presents the features of the condition, the rate of progression, diagnostic approaches and management programs for a patient with a rare cystic lung pathology.

**Keywords:** lymphangiomyomatosis, mTOR inhibitors, clinical case

**For citation:** Ignatova GL, Blinova EV, Bel'sner MS. Lymphangiomyomatosis of the lungs: features of the clinical picture, diagnosis and treatment. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):166–169. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201504

## Введение

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся нарушенной пролиферацией гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток) с развитием прогрессирующей кистозной дегенерации легочной ткани, возникновением хилоторакса, асцита и ангиомиолипом различной локализации [1, 2].

### Этиология

ЛАМ может быть спорадическим либо развиваться у больных туберозным склерозом (ТС). ТС (болезнь Бурневилля) это наследственный аутосомно-доминантный синдром, при котором происходит формирование гамартром в разных органах и тканях. Полисистемный характер нарушений сопровождается широким спектром симптомов: повреждениями головного мозга, которые могут вызывать эпилепсию и снижение интеллекта; новообразованиями кожи и глазного дна; поражением внутренних органов (легкие, сердце, почки) [3]. Около 85% случаев ЛАМ являются спорадическими, обычно протекают тяжелее и быстрее приводят к формированию

дыхательной недостаточности и инвалидизации пациентов. Гистологические изменения при спорадическом ЛАМ и при ЛАМ, ассоциированном с ТС, идентичны, что позволяет предполагать общие генетические и патофизиологические механизмы обоих заболеваний [4].

ТС обусловлен мутациями в генах *TSC1* (кодирует белок гамартин) и *TSC2* (кодирует белок туберин), а спорадический ЛАМ главным образом связан с мутацией в гене *TSC2* [5]. Основная роль комплекса этих белков состоит в ингибировании фермента киназы, которую называют мишенью рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) и которая служит основным регулятором клеточного роста. Мутация генов *TSC* приводит к активации киназы mTOR и далее – к нерегулируемой пролиферации клеток [6].

### Патофизиология

При ЛАМ в легких появляются особые ЛАМ-клетки, представляющие собой эпителиоидные клетки или похожие на миофибробласты веретенообразные клетки. ЛАМ-клетки могут метастазировать по кровеносным или лим-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Блинова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

**Игнатова Галина Львовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Бельснер Мария Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: mariika\_04@mail.ru

✉ **Elena V. Blinova** – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

**Galina L. Ignatova** – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

**Mariia S. Bel'sner** – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: mariika\_04@mail.ru

фатическим сосудам подобно клеткам злокачественных опухолей. Веретенообразные ЛАМ-клетки экспрессируют матриксные металлопротеиназы, которые разрушают внеклеточный матрикс и тем самым облегчают миграцию клеток. Помимо этого, и веретенообразные, и эпителиоидные ЛАМ-клетки продуцируют протеазу катепсина К, которая также способствует деградации внеклеточного матрикса и вместе с металлопротеиназами вызывает разрушение легочной паренхимы [6]. Кроме того, ЛАМ-клетки экспрессируют рецепторы к эстрогену и прогестерону, что объясняет нередкое ухудшение течения заболевания во время беременности и уменьшение скорости прогрессирования после наступления менопаузы. Возможно, гормоны оказывают влияние на пролиферацию ЛАМ-клеток, хотя роль эстрогенов в патогенезе ЛАМ остается невыясненной [6].

### Клиническая картина

Основными клиническими признаками ЛАМ являются прогрессирующая одышка, повторные пневмотораксы (в 50–75% случаев), накопление хилезного выпота в плевральной или брюшной полости, эпизоды кровохарканья, ангиолипому почек [5].

К внелегочным относят следующие проявления ЛАМ:

- Ангиомиолипому почек – доброкачественные образования размерами от 1 до 20 см и более, обычно обнаруживаемые в почках у 40% больных со спорадическим ЛАМ и у 80% пациентов с ЛАМ-ТС, часто опережая развитие легочной патологии. Ангиомиолипому нередко существуют бессимптомно, но при большом их количестве и крупных размерах могут стать причиной гематурии и боли в пояснице.
- Хилезный асцит, обусловленный сдавлением лимфатических сосудов и обычно сочетающийся с хилотораксом.
- Абдоминальная лимфаденопатия (забрюшинная, реже – внутритазовая) – не имеет клинических проявлений и диагностируется при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости у 1/3 больных.
- Лимфангиолейомиомы – крупные кистозные опухолевидные образования, состоящие из лимфатической ткани и расположенные чаще в брюшной полости, забрюшинном пространстве, полости таза. Встречаются у 10% больных ЛАМ [6].

### Диагностика

Диагностические критерии ЛАМ сформулированы в клинических рекомендациях Европейского респираторного общества по диагностике и ведению ЛАМ, согласно которым диагноз может иметь разную степень вероятности. Выделяют *определенный, вероятный и возможный ЛАМ* [5].

### Определенный ЛАМ

- 1) Характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких при КТ высокого разрешения (КТВР) и свойственная ЛАМ патологическая картина в биоптате легкого.
- 2) Характерная картина изменений в легких при КТВР в сочетании с одним из следующих признаков:
  - ангиомиолипома в почках;
  - хилезный выпот в плевральной или брюшной полости;
  - лимфангиолейомиома;
  - поражение ЛАМ лимфатических узлов;
  - определенный или вероятный ТС.

### Вероятный ЛАМ

- 1) Характерная картина изменений в легких при КТВР и типичное клиническое течение болезни.
- 2) Сходная с ЛАМ картина изменений в легких при КТВР в сочетании с одним из следующих признаков:

- ангиомиолипома в почках;
- хилезный выпот в плевральной или брюшной полости.

### Возможный ЛАМ

Характерная или сходная с ЛАМ картина изменений в легких при КТВР [5]. Такая ситуация требует дифференциальной диагностики других кистозных заболеваний легких:

- эмфизема легких;
- лангергансоклеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз X);
- фолликулярный бронхиолит и лимфоцитарная интерстициальная пневмония, ассоциированная с синдромом Шегрена;
- синдром Берта–Хогга–Дюбе;
- болезнь накопления легких цепей иммуноглобулина (Ig) G;
- гипер-IgE-синдром;
- опухоли гладкой мускулатуры (миосаркома, лейомиосаркома), опухоли яичников [1, 6].

Обязательным компонентом диагностики ЛАМ является исследование легочной функции, которое помимо спирометрии должно включать измерение легочных объемов (бодиплетизмографию) и оценку диффузионной способности легких. Снижение легочной диффузии при ЛАМ обнаруживается чаще и считается наиболее ранним функциональным признаком данного заболевания, чем снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) как основного показателя бронхиальной обструкции [5].

КТВР – оптимальный метод лучевой диагностики ЛАМ. Типичными КТ-признаками считают наличие четко очерченных округлых тонкостенных кист разных размеров от едва различимых до 25–30 мм в диаметре, расположенных симметрично в обоих легких и равномерно по всем полям; количество – от единичных кист до почти полного замещения ими легочной паренхимы [5].

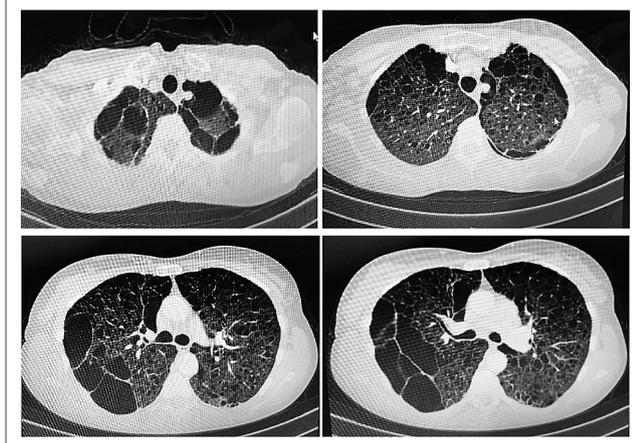
При гистологическом исследовании биоптатов легочной ткани в препаратах преобладают кисты, множественная узелковая пролиферация незрелых гладкомышечных клеток и периваскулярно расположенных эпителиоидных клеток. Если гистологическая картина не позволяет с уверенностью судить о ЛАМ, следует выполнить иммуногистохимическое исследование с окраской на α-актин гладких мышц и с моноклональными антителами меланомы человека НМВ-45, поскольку ЛАМ-клетки экспрессируют гликопротеин 100 – маркер клеток меланомы. В диагностике ЛАМ также помогает иммуногистохимическое выявление рецепторов к эстрогенам и прогестерону [5].

### Ведение больных

Прогрессирующее снижение легочной функции, приводящее к развитию хронической дыхательной недостаточности, считают основным признаком неблагоприятного течения ЛАМ. Скорость падения ОФВ<sub>1</sub> может составлять 70–120 мл в год, хотя в некоторых случаях легочная функция остается стабильной на протяжении многих лет [7].

Наиболее перспективными в консервативной терапии ЛАМ являются ингибиторы mTOR сиролимус и эверолимус. В немногочисленных исследованиях патогенетическая терапия ингибиторами mTOR приводила к улучшению или стабилизации легочной функции, уменьшению или прекращению образования хилезного выпота, редукции объема ангиомиолипом и лимфангиолейомиом [8]. В связи с небольшим объемом доказательных данных ингибиторы mTOR пока не вошли в рутинную клиническую практику, однако, учитывая возможность практической пользы от применения препаратов этой группы, они могут быть назначены пациентам с быстрым ухудшением функции легких или нарастанием клинической симптоматики. Терапию ингибиторами mTOR рекомендовано проводить в медицинских учреждениях экспертного уровня, имеющих опыт ведения больных ЛАМ [5].

**Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациентки Б от 04.04.2019.**



В качестве симптоматической терапии, учитывая obstructивные нарушения легочной функции, показано назначение коротко- и длительно действующих бронходилататоров. При развитии хронической дыхательной недостаточности при ЛАМ, как и при других заболеваниях, используют длительную кислородотерапию, а при наличии показаний проводят трансплантацию легких [5].

### Клинический случай

Пациентка Б., 1979 год рождения, обратилась в Челябинский областной консультативно-диагностический центр для больных пульмонологического профиля Областной клинической больницы №3 г. Челябинска с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, сухой приступообразный кашель в первой половине дня.

Из анамнеза известно, что впервые, в возрасте 36 лет (2015 г.), произошел пневмоторакс справа, затем в течение последующего года – рецидивирующие пневмотораксы справа (всего 4), после чего была выполнена краевая резекция верхней доли правого легкого, субтотальная плеврэктомия справа, химический плевродез 4% раствором гидрокарбоната натрия в постоперационном периоде. Гистологическое заключение (2016 г.): «Хронический плеврит с минимальной активностью; морфологическая картина может соответствовать идиопатическому легочному фиброзу». Пациентка наблюдалась у пульмонолога по месту жительства с интерстициальным заболеванием легких. За период 2016–2019 гг. – повторные госпитализации в отделения пульмонологического и общетерапевтического профиля по месту жительства в связи с пневмотораксами с двух сторон, эпизодами кровохарканья. Получала терапию длительно действующими антихолинэргическими препаратами, дополнительно принимала короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты до 5–7 раз в сутки, без клинического улучшения: прогрессивно нарастала одышка, наблюдалось снижение толерантности к физической нагрузке. При первом контакте с пациенткой в марте 2019 г. обращали на себя внимание выраженная дыхательная недостаточность, снижение массы тела на 12 кг за последние 6 мес.

Курила в течение 10 лет, индекс курения – 15 пачка/лет, не курит с 2015 г. Профессиональные вредности отрицает. Беременностей – 2, роды – 1. Прием эстрогенсодержащих препаратов отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей.

**Объективный статус.** Общее состояние удовлетворительное. Кожный покров физиологической окраски, чистый. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Индекс массы тела – 17,6 кг/м<sup>2</sup>. Одышка по шкале MRC (Medical Research Council, шкала Британского медицинского совета) – 3 балла. Грудная клетка правильной фор-

мы, симметричная, равномерно участвует в дыхании, при пальпации безболезненная. Частота дыхательных движений – 23 в минуту. Дыхание везикулярное, ослабленное, рассеянные разнокалиберные хрипы, более выраженные при форсированном выдохе. Уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), измеренный методом пульсоксиметрии, – 92% в покое; при самообслуживании – снижение SpO<sub>2</sub> до 87%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 95 в минуту. Артериальное давление 144/71 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.

**Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования.** В клиническом анализе крови: гемоглобин – 109 г/л, лейкоциты – 8,3 тыс., эозинофилы – 1%, лимфоциты – 26%, моноциты – 5%, скорость оседания эритроцитов – 15 мм/ч. Клинический анализ мочи без патологии. Исследование крови на  $\alpha 1$ -антитрипсин от апреля 2019 г. – 3,73 г/л (норма 0,9–2,0).

В тесте с 6-минутной ходьбой установлена выраженная децатурация (SpO<sub>2</sub> исходно – 92%, после теста – 76%), пройденное расстояние – 200 м.

По результатам исследования функции внешнего дыхания от апреля 2019 г. выявлены нарушения вентиляционной функции легких по obstructивному типу, гиперинфляция, выраженное снижение диффузионной способности легких (табл. 1).

По данным эхокардиографии: дилатация полостей правого предсердия и правого желудочка, дилатация ствола легочной артерии. Систола-диастолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Систолическое давление в легочной артерии – 55 мм рт. ст.

При УЗИ органов брюшной полости и почек обнаружены ангиолипомы в левой доле печени и левой почке.

При КТ органов грудной клетки (апрель 2019 г.) наблюдали множественные тонкостенные кисты до 10 мм во всех отделах; в верхней и средней долях правого легкого – множественные субплевральные буллы (рис. 1).

В апреле 2019 г. был проведен пересмотр гистологического материала и выполнено *иммуногистохимическое исследование*: в стенках альвеол, полостей, сосудов, бронхиол и субплеврально обнаружены разрастания незрелых гладкомышечных клеток в виде узелков. Веретенообразные клетки экспрессируют в цитоплазме гладкомышечный актин и HMB-45; в ядрах клеток – яркая диффузная экспрессия прогестерона и эстрогена. Встречаются единичные клетки с цитоплазматической экспрессией десмина и MART1. Заключение: иммуноморфологическая картина соответствует ЛАМ.

Пациентка была дистанционно проконсультирована в клинике пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова д.м.н., проф. С.Н. Авдеевым, поставлен диагноз: «ЛАМ, прогрессирующее течение. Рецидивирующие пневмотораксы (2015–2019 гг.). Краевая резекция верхней доли правого легкого, субтотальная плеврэктомия справа (2016 г.). Хроническая дыхательная недостаточность 2-й степени». Даны рекомендации по продолжению применения двойной бронходилатационной терапии, длительной кислородотерапии не менее 15 ч/сут, а также инициирована терапия ингибитором mTOR сиролимусом в дозе 2 мг/сут.

Рекомендованный прием ингибитора mTOR пациентка начала в марте 2020 г. и продолжала на протяжении 10 мес, однако клинического улучшения и стабилизации функциональных показателей не отмечалось (табл. 1).

В декабре 2020 г. пациентка была направлена в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова, где ей проведено комплексное обследование и, учитывая необратимость основного заболевания, бесперспективность консервативной терапии, подтверждено наличие показаний и отсутствие противопоказаний для выполнения трансплантации легких от посмертного

Таблица 1. Динамика основных показателей функции внешнего дыхания пациентки Б

Показатель	Период наблюдения			
	Апрель 2019 г.	Ноябрь 2019 г.	Март 2020 г., старт приема препарата	Декабрь 2020 г.
ФЖЕЛ, л (% от должного)	2,84 (81)	2,67 (76,1)	2,62 (74,6)	1,79 (51)
ОФВ <sub>1</sub> , л (% от должного)	0,95 (31)	0,88 (28,75)	0,81 (26,5)	0,55 (18)
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	33,4	32,9	30,9	30,7
ООЛ, л (% от должного)	6,05 (315,1)	6,15 (320,3)	6,15 (320,3)	6,73 (350,5)
DL <sub>CO</sub> , мл/мин/мм рт. ст. (% от должного)	6,68 (25,5)	6,16 (23,5)	6,47 (24,7)	4,76 (18,2)

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ООЛ – остаточный объем легких, DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по оксиду углерода.

донора. В декабре 2020 г. больная была включена в лист ожидания трансплантации легких. В настоящее время проживает в Москве, регулярно проходит комплексное обследование и ожидает потенциального донора.

### Обсуждение

Представлен опыт ведения пациентки с орфанным заболеванием легких, у которой наблюдалось многолетнее прогрессирование респираторной симптоматики. При этом данные КТВР и результаты гистологического исследования изначально были неверно интерпретированы, что привело к тому, что болезнь диагностировали на терминальной стадии, ввиду чего очевиден факт отсутствия значимого клинико-функционального улучшения на фоне назначенной патогенетической терапии ингибиторами mTOR. В случае, когда терапевтические методы лечения исчерпаны, а заболевание неуклонно прогрессирует, радикально помочь пациенту можно только путем трансплантации легких.

В настоящее время по поводу ЛАМ проводят 1,1% всех трансплантаций. ЛАМ является более благоприятным в отношении прогноза заболеванием по сравнению с другими патологиями, требующими трансплантации легких. В исследовании J. Kpodonu и соавт. было установлено, что выживаемость пациентов после пересадки легких по поводу ЛАМ составила в среднем 86% через 1 год, 76% – через 3 года и 65% – через 5 лет [9]. Существует 3 варианта трансплантации легких: одно-, двусторонняя и комплекс «сердце-легкие». По данным мировой практики, при ЛАМ чаще выполняют пересадку обоих легких [5]. После двусторонней трансплантации в большей степени улучшается функция легких и менее выраженными являются осложнения ЛАМ. Выбор варианта трансплантации легких определяется факторами хирургической техники и доступностью донорских органов.

### Заключение

ЛАМ – редкое заболевание молодых женщин, однако с широким внедрением в рутинную клиническую практику КТ и повышением ее доступности число пациенток с этим диагнозом увеличивается. Вместе с тем в настоящее время в Российской Федерации диагноз ЛАМ чаще распознают

уже на стадии выраженной кистозной дегенерации легких и при наличии дыхательной недостаточности, и предстательное клиническое наблюдение служит ярким тому подтверждением. Ввиду вышесказанного очень важны распространение знаний об этом орфанном заболевании в современном врачебном сообществе и необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of Interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Литература/References

1. Meraj R, Wikenheiser-Brokamp KA, Young LR, McCormack FX. Lymphangioliomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):486-947. DOI:10.1055/s-0032-1325159
2. Ando K, Tobino K, Kurihara M, et al. Quantitative CT analysis of small pulmonary vessels in lymphangioliomyomatosis. *Eur J Radiol.* 2012;81(12):3925-30. DOI:10.1016/j.ejrad.2012.05.033
3. Seibert D, Hong CH, Takeuchi F, et al. Recognition of tuberous sclerosis in adult women: delayed presentation with life-threatening consequences. *Ann Intern Med.* 2011;154(12):806-13, W-294. DOI:10.7326/0003-4819-154-12-201106210-00008
4. Zhang X, Travis WD. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(12):1823-8. DOI:10.5858/2009-0576-RS.1
5. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. Review Panel of the ERS LAM Task Force. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioliomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010;35(26):14-26. DOI:10.1183/09031936.00076209
6. Harari S, Torre O, Moss J. Lymphangioliomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *Eur Respir J.* 2011;20(119):34-44. DOI:10.1183/09059180.00011010
7. Cordier JF, Johnson SR. Multiple cystic lung diseases. *Eur Respir Monogr.* 2011;54:46-83.
8. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364:1595-606. DOI:10.1056/NEJMoa1100391
9. Kpodonu J, Massad MG, Chaer RA, et al. The US experience with lung transplantation for pulmonary lymphangioliomyomatosis. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(9):1247-53. DOI:10.1016/j.healun.2004.09.013

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Регистровый анализ пациентов с тяжелой аллергической астмой и клинически значимой сенсibilизацией к грибковым аллергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами

Д.С. Фомина<sup>✉1,2</sup>, О.А. Мухина<sup>1</sup>, М.С. Лебедкина<sup>2</sup>, Е.Н. Бобрикова<sup>1</sup>, Д.О. Синявкин<sup>1</sup>, А.А. Чернов<sup>1,3</sup>, В.И. Михайлова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обсуждение.** В рамках оценки спектра сенсibilизации у пациента с atopическими заболеваниями грибковая сенсibilизация (ГС) зачастую ускользает от внимания клиницистов. Согласно когортным исследованиям ГС встречается в 3–10% случаев у населения в целом и у 7–20% астматиков, доля пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА) с ГС составляет от 35 до 75%. Грибковые конидии имеют в 1 тыс. раз более высокую экспозицию и являются одними из наиболее важных клинически значимых аллергенов при астме. Воздействие грибковых аллергенов способно генерировать устойчивый Т2-ответ с продукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-5 и 13, что опосредованно взаимосвязано с выраженностью эозинофилии дыхательных путей. Эталонным диагностическим признаком ГС считается идентификация специфического иммуноглобулина Е в сыворотке крови, а система капсулированного гидрофобного полимера-носителя считается предпочтительней по сравнению с кожными прик-тестами. Процесс пересмотра классификации заболеваний с грибковым поражением легких вносит путаницу в лечебные стратегии, оставляя проблему ГС недооцененной. Серия публикаций показала, что омализумаб и другие биологические препараты, нацеленные на ИЛ-5 или рецептор ИЛ-5 (IL5R)  $\alpha$ , эффективны при лечении тяжелой аллергической БА (ТАБА) с ГС. Однако в реальной клинической практике сохраняется нереализованная потребность в стандартизованных подходах к генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при разных фенотипах ТАБА, особенно связанных с нарушением микробиологического гомеостаза и данного вида сенсibilизации.

**Цель.** С помощью ретроспективного анализа данных клинико-динамической наблюдательной системы пациентов, находящихся на лечении ГИБТ, в условиях реальной клинической практики определить фенотипические особенности ТАБА с ГС и провести дополнительный детальный разбор когорты пациентов на анти-IgE-терапии.

**Материалы и методы.** Ретроспективное наблюдательное одноцентровое регистровое исследование проведено в период с июня 2017 по август 2021 г. на базе городского референс-центра аллергологии и иммунологии. Базовая когорта состояла из 198 пациентов с ТАБА, находившихся на инициальном этапе ГИБТ. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет, наличие ТАБА. Комплексное инициальное обследование пациента включало определение ГС двумя методами: ImmunoCap ISAC к грибковым алергокомпонентам – alt a1, alt b (грибы рода *Alternaria*) и asp f1, asp f3, asp f6 (грибы рода *Aspergillus*); определение специфических иммуноглобулинов Е на грибковых панелях. При алергообследовании сенсibilизация к грибкам выявлена у 47 человек. При оценке ответа на омализумаб учитывались следующие критерии: показатель по опроснику АСТ менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов; показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду менее 80; сочетание 2 перечисленных критериев. Минимальный период получения ГИБТ составил 16 нед. Статистика: использовались непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22. При сравнении количественных характеристик использованы U-тест Манна–Уитни и односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Для сравнения качественных характеристик – критерий  $\chi^2$  Фишера.

**Результаты.** Характеристики эозинофильного фенотипа ТАБА в сочетании с ГС: пациенты среднего возраста, чаще женщины, с относительно ранним дебютом БА и высоким исходным уровнем эозинофилов до назначения терапии биологическими препаратами. Сопутствующие atopический дерматит и пищевая аллергия являются дополнительными часто встречающимися признаками данного фенотипа. Анализ влияния ГС на достижение ответа на омализумаб и дальнейшее рассмотрение переключения на альтернативную терапию у пациентов ТАБА и ГС показали необходимость избегать преждевременного пересмотра терапии (в связи с отсроченным формированием ответа) и проводить его не ранее 10-го мес. Учитывая агрессивность воздействия ГС на барьерные функции эпителия бронхиального дерева, целесообразно тестировать пациентов на ГС при первичной диагностике БА. При наличии atopического дерматита и/или пищевой аллергии в качестве Т2-коморбидностей у пациентов с ТАБА целесообразно раннее тестирование на наличие ГС и усиление контроля местного и системного воспаления, что может улучшить отдаленные результаты и уменьшить риски дальнейшего повреждения естественных барьеров.

**Заключение.** Дальнейшие исследования по разным аспектам ГС и ее роли при алергических заболеваниях крайне актуальны в современных условиях.

**Ключевые слова:** тяжелая бронхиальная астма, грибковая сенсibilизация, фенотип, генно-инженерная биологическая терапия, биологические препараты

**Для цитирования:** Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., Бобрикова Е.Н., Синявкин Д.О., Чернов А.А., Михайлова В.И. Регистровый анализ пациентов с тяжелой алергической астмой и клинически значимой сенсibilизацией к грибковым алергенам, получающих лечение генно-инженерными биологическими препаратами. Consilium Medicum. 2022;24(3):170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., врач – алерголог-иммунолог, рук. Московского городского научно-практического центра алергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52, доц. каф. клинической иммунологии и алергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

**Мухина Ольга Алексеевна** – врач – алерголог-иммунолог консультативно-диагностического отд-ния Московского городского научно-практического центра алергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com

✉ **Daria S. Fomina** – Cand. Sci. (Med.), City Clinical Hospital №52, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

**Olga A. Mukhina** – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com

# Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically relevant sensitization to fungal allergens treated with genetically engineered biologics

Daria S. Fomina<sup>1,2</sup>, Olga A. Mukhina<sup>1</sup>, Marina S. Lebedkina<sup>2</sup>, Elena N. Bobrikova<sup>1</sup>, Dmitry O. Sinyavkin<sup>1</sup>, Anton A. Chernov<sup>1,3</sup>, Valeriya I. Mikhailova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Fungal sensitization (FS) often escapes the attention of clinicians when assessing the spectrum of sensitization in patients with atopic diseases. According to cohort studies is found in 3–10% of the general population and in 7–20% of asthmatics; the proportion of patients with severe bronchial asthma (SBA) with HS ranges from 35 to 75%. Fungal conidia have a 1000-fold higher exposure and are among the most important clinically relevant allergens in asthma. Exposure to fungal allergens is capable of generating a sustained T2 response with production of proinflammatory cytokines such as IL-5 and 13, which is indirectly related to the severity of airway eosinophilia. The identification of specific serum IgE is considered the benchmark diagnostic sign of FS, and the encapsulated hydrophobic carrier polymer system is considered preferable to skin prick tests. The process of reclassifying diseases with fungal lung lesions is confusing treatment strategies, leaving the FS problem underestimated. A series of publications have shown that omalizumab and other biologics targeting IL-5 or IL-5 receptor (IL5R) alpha are effective in treating SBA with FS. However, there remains an unmet need in real clinical practice for standardized approaches to genetically engineered biological therapies (BT) for different phenotypes of SBA, especially those associated with impaired microbiological homeostasis and this type of sensitization.

**Aim.** Using retrospective analysis of clinical-dynamic observational data from patients on BT treatment in a real clinical setting to determine phenotypic features of severe allergic bronchial asthma with FS and to perform additional detailed analysis of a cohort of patients on anti-IgE therapy.

**Materials and methods.** A retrospective observational single-center registry study was conducted between June 2017 and August 2021 at the City Reference Center for Allergology and Immunology. The baseline cohort consisted of 198 patients with severe allergic AD who were in the initial phase of BT. Inclusion criteria: age of patients over 18 years; presence of severe allergic bronchial asthma. Complex initial examination of patients included determination of FS by two methods: ImmunoCap ISAC to fungal allergic components – alt a1, alt 6 (fungi of genus *Alternaria*) and asp f1, asp f3, asp f6 (fungi of genus *Aspergillus*). Specific IgE determinations on fungal panels. Sensitization to fungi was detected in 47 people during allergy examination. The following criteria were considered in evaluation of response to omalizumab: AST score less than 19 and/or difference between initial AST score and this score in dynamics less than 3 points; FEV1 score less than 80; combination of 2 listed criteria. The minimum period of BT was 16 weeks. Nonparametric methods of descriptive statistics were used: median, interquartile range. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ . Data were statistically processed using nonparametric methods in IBM SPSS Statistics V-22 program. Mann–Whitney U-test and Kruskal–Wallis one-way analysis of variance were used to compare quantitative characteristics. Fisher's  $\chi^2$  test was used to compare qualitative characteristics.

**Results.** Characteristics of the eosinophilic phenotype of SBA combined with FS: middle-aged patients, more often women, with relatively early onset of AD and high baseline eosinophil levels before prescription of biological drug therapy. Concomitant atopic dermatitis and food allergies are additional frequent features of this phenotype. Analysis of the effect of FS on achieving response to omalizumab and further consideration of switching to alternative therapy in SBA and FS patients showed the need to avoid premature revision and perform no earlier than the 10th month of therapy due to delayed response formation. Given the aggressive impact of FS on the barrier functions of the bronchial tree epithelium, it is advisable to test patients for FS at the initial diagnosis of AD. In the presence of atopic dermatitis and/or food allergy as T2 comorbidities in patients with SBA, early testing for FS and increased control of local and systemic inflammation are appropriate, which may improve long-term outcomes and reduce risks of further damage to natural barriers.

**Conclusion.** Further research on various aspects of FS and its role in allergic diseases is extremely relevant in the current context.

**Keywords:** severe bronchial asthma, fungal sensitization, phenotype, genetically engineered biological therapy, biological agents

**For citation:** Fomina DS, Mukhina OA, Lebedkina MS, Bobrikova EN, Sinyavkin DO, Chernov AA, Mikhailova VI. Registry analysis of patients with severe allergic asthma and clinically relevant sensitization to fungal allergens treated with genetically engineered biologics. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):170–176. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201442

## Введение

В последние годы много внимания уделялось концепции генетической предрасположенности при бронхиальной астме (БА). Однако становится все более ясным, что реализация данной концепции невозможна без учета конкурентного влияния окружающей среды. Заболеваемость БА всегда связана с высоко развитыми странами, но сейчас она нахо-

дится на подъеме в странах со средним и низким уровнями дохода, а в некоторых из них превышает этот уровень [1]. Это указывает на дополнительные факторы, которые могут способствовать росту заболеваемости БА помимо генетической предрасположенности. Взаимосвязь между воздействием микробов и загрязняющих веществ воздушной среды и БА сложны и зависят от характера их воздействия,

**Леbedкина Марина Сергеевна** – клин. ординатор каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).  
E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

**Бобрикова Елена Николаевна** – зав. консультативно-диагностическим отд-нием Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52.  
E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

**Синявкин Дмитрий Ованесович** – зав. отд-нием Клинико-диагностической лаб. №1 ГБУЗ ГКБ №52, врач высшей категории.  
E-mail: dsmaus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9222-7987

**Marina S. Lebedkina** – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
E-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

**Elena N. Bobrikova** – Department Head, City Clinical Hospital №52.  
E-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6534-5902

**Dmitry O. Sinyavkin** – Department Head, City Clinical Hospital №52.  
E-mail: dsmaus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9222-7987

генетической восприимчивости хозяина и многих факторов, которые предстоит определить [2].

Сочетание влияния загрязняющих веществ и микробиоценоза в окружающей среде подробно изучалось в последние годы. Астма является хроническим заболеванием дыхательных путей с изнуряющими проявлениями, которое поражает миллионы людей во всем мире. Заболевание носит гетерогенный характер, что объясняет неэффективность большинства стратегий терапии [3]. Различные эпидемиологические исследования подтверждают факт наличия связи грибковой сенсибилизации (ГС) с тяжелой аллергической БА (ТАБА). Если ГС встречается примерно в 3–10% случаев среди населения в целом и у 7–20% астматиков, то ее распространенность резко повышается у людей с ТАБА и доходит до 35–75% [4].

Будучи аэроаллергенами, грибковые конидии имеют в 1 тыс. раз более высокую экспозицию и являются одними из наиболее важных клинически значимых аллергенов при БА. Наибольшее число обострений БА наблюдается во время сезона спороношения, когда в воздухе циркулируют грибковые фрагменты, образованные из сломанных конидий или гиф. Субмикронные (>1 мкм) или более крупные (<1 мкм) грибковые фрагменты способны проникать в более глубокие отделы («карманы») легких [5]. Наличие ГС при ТАБА связывают со снижением функции легких, повышенным риском госпитализаций в отделения интенсивной терапии. Четыре рода грибов, а именно *Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium* и *Cladosporium*, наиболее часто определяются при специфической диагностике у пациентов-астматиков [6].

ГС может проявляться в результате нормального или aberrантного иммунного ответа. Аллергическая сенсибилизация к грибам опосредована адаптивным иммунным ответом, управляемым клетками Th2, и врожденным иммунным ответом, управляемым врожденными лимфоидными клетками. Доклинические исследования показали, что воздействие грибковых аллергенов способно генерировать устойчивый T2-ответ с продукцией цитокинов интерлейкина (ИЛ)-5 и 13, что приводит к выраженной эозинофилии дыхательных путей [7].

Обзор последних публикаций по теме ТАБА с ГС вскрыл несколько проблемных «участков» в изучаемом «поле». Самый насущный из них – это отсутствие стандартов диагностических лабораторных методов, за ним следует проблема терминологии и классификации заболеваний легких, связанных с грибами и ГС, и, наконец, вопросы терапевтического характера, а именно целесообразность применения противогрибковых средств при наличии изолированной сенсибилизации без признаков колонизации или с минимальными признаками и относительно малый опыт применения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) при ТАБА с ГС.

Для диагностики ГС чаще всего используются кожные прик-тесты (КПТ) и определение специфического иммуноглобулина-Е (IgE) в сыворотке крови. Эталонным диагностическим признаком ГС считается наличие специфического IgE в сыворотке крови, прогностическая ценность которого составляет 95%. КПТ и специфические тесты IgE сыворотки обычно используются для диагностики ГС. При этом около 40% лиц с положительными тестами на IgE имеют отрицательные КПТ, что свидетельствует о нечувствительности КПТ и, следовательно, непригодности в качестве

инструмента скрининга. Одной из причин наблюдаемого несоответствия может быть отсутствие стандартизации между экстрактами, используемыми для тестов КПТ и IgE. Нет единого мнения относительно того, какие грибы следует включать в диагностическую панель грибковых аллергенов. Минимальным набором являлись *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Cladosporium herbarum*, *Epicoccum nigrum*, *Fusarium roseum* и *Penicillium chrysogenum* [4].

Специфический для ГС IgE тесно связан с клинически значимыми исходами в случае ТАБА. Термин «тяжелая астма с грибковой сенсибилизацией» введен D. Denning в 2006 г., чтобы описать пациентов с ГС в сочетании с персистирующей тяжелой астмой, несмотря на стандартное лечение [8]. В 2018 г. «микоз дыхательных путей» введен как термин, отражающий рост условно «безобидной» колонизации грибов в дыхательных путях с провокацией иммунологически и физиологически значимой инфекции. ТАБА с ГС необходимо дифференцировать с самым распространенным бронхопульмональным микозом – аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА). АБЛА определяется наличием сенсибилизации IgE к грибку рода *Aspergillus* (либо с помощью прик-теста, либо определением специфического IgE), повышенным общим IgE >1000 МЕ/мл и по меньшей мере двумя из трех следующих критериев: эозинофилы крови более 500 клеток в 1 мкл, легочные инфильтраты или антитела к иммуноглобулину-G (IgG) к *Aspergillus* с бронхоэктазами или без них [9]. Процесс охватывает как верхние, так и нижние дыхательные пути, что указывает на наличие грибов, способных расти при температуре тела. Недавно проанализированные данные по сенсибилизации к термотолерантным грибам как основному фактору риска развития поражения легких при БА позволили разработать концепцию аллергического грибкового заболевания дыхательных путей, которая охватывает пациентов с АБЛА и большинство случаев ТАБА с ГС [4].

По сравнению с АБЛА, ТАБА с ГС менее охарактеризована и недостаточно клинических данных об эффективном лечении этой подгруппы больных. Так, системные кортикостероиды рекомендуются при начальном лечении обострений и астмы, и АБЛА. Место триазольных противогрибковых препаратов при АБЛА и ТАБА с ГС остается неопределенным. На основе нескольких серий клинических случаев и неконтролируемых испытаний показано, что они действительно улучшают состояние [10]. Эти методы лечения связаны с рядом выраженных побочных эффектов, которые могут привести к досрочному прекращению терапии, включая гепатотоксичность и светочувствительность. Азолы могут потенцировать системные эффекты глюкокортикостероидов (ГКС), еще больше усугубляя стероидную токсичность.

Применение таргетных биологических молекул у пациентов с ТАБА с ГС лучше всего освещено при использовании омализумаба. Серия публикаций показала, что он эффективен при лечении АБЛА и ТАБА с ГС с аналогичными улучшениями в контроле над БА, частоте обострений и снижению дозы системных ГКС (сГКС) к тем, которые наблюдаются у пациентов с ТАБА без ГС и при грибковых заболеваниях [11]. Недавно биологические препараты (БП), нацеленные на ИЛ-5 или рецептор ИЛ-5 (IL5R) α, показали эффективность в улучшении клинических исходов и снижении экспозиции сГКС у пациентов с ТАБА с ГС, причем бенрализумаб продемонстрировал клиническую эффективность

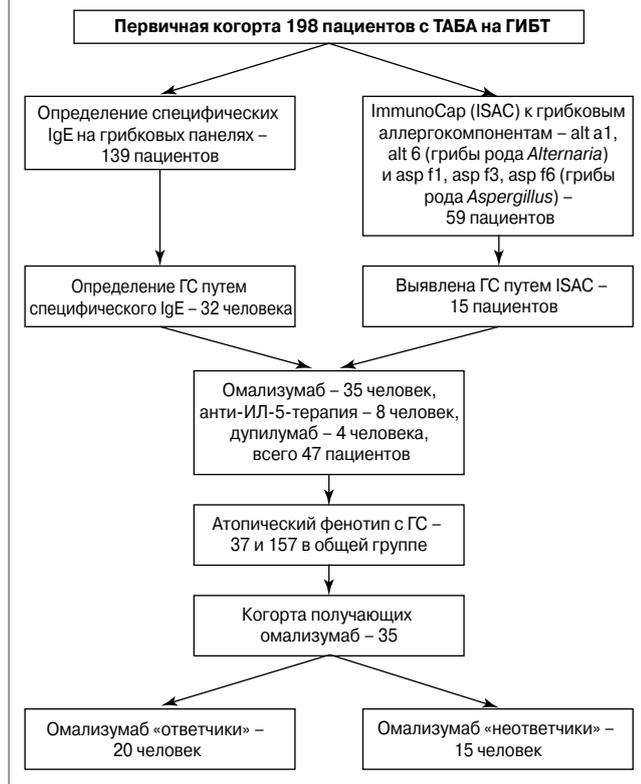
**Чернов Антон Александрович** – мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-терапевт отд. клинической фармакологии ГБУЗ ГКБ №52.  
E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

**Михайлова Валерия Игоревна** – клин. ординатор каф. иммунологии и клинической аллергологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».  
E-mail: lera1208@list.ru; ORCID: 0000-0003-0921-9212

**Anton A. Chernov** – Research Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, therapist, City Clinical Hospital №52. E-mail: sbornay1med@yandex.ru;  
ORCID: 0000-0001-6209-387X

**Valeriya I. Mikhailova** – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lera1208@list.ru;  
ORCID: 0000-0003-0921-9212

**Рис. 1. Дизайн исследования: каждая группа, представленная в схеме, подвергалась анализу, в статье представлены данные с высокой достоверностью и клинические тенденции, имеющие практическое значение.**



ность в случаях с самыми высокими исходными уровнями IgE [11]. Однако в реальной клинической практике сохраняется нереализованная потребность в стандартизованных подходах к ГИБТ при разных фенотипах, особенно связанных с нарушением микробиологического гомеостаза.

**Цель исследования** – с помощью ретроспективного анализа данных клиничко-динамической наблюдательной системы по профилю аллергологии и иммунологии в условиях реальной клинической практики определить фенотипические особенности пациентов с ТАБА и наличием ГС, получающих БП, с дополнительным детальным разбором когорты пациентов на анти-IgE-терапии.

## Материалы и методы

Ретроспективное наблюдательное одноцентровое регистровое исследование проведено в период с июня 2017 по август 2021 г. на базе городского референс-центра по данным клиничко-динамической наблюдательной системы кабинета ГИБТ для пациентов с ТАБА.

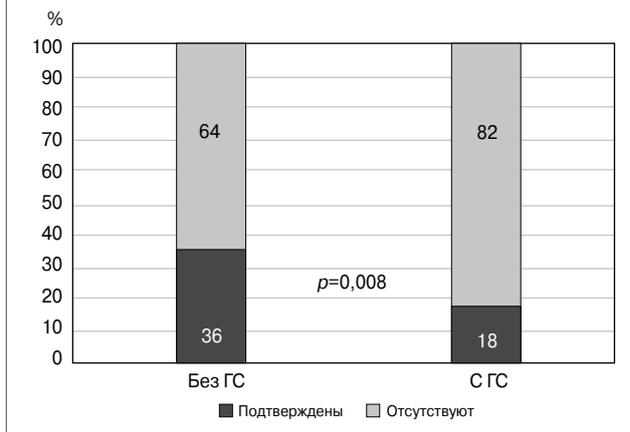
Базовая когорта состояла из 198 пациентов с ТАБА, находившихся на инициальном этапе ГИБТ. Терапия проводилась следующими БП: омализумабом, меполизумабом, реслизумабом, бенрализумабом, дупилумабом. БП назначались соответственно зарегистрированным показаниям. Пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям.

**Критерии включения:** возраст пациентов старше 18 лет, наличие ТАБА, получение биологической терапии больше 16 нед.

Схема дизайна исследования представлена на рис. 1. Комплексное инициальное обследование пациента включало определение ГС двумя методами:

- ImmunoCap ISAC к грибковым аллергокомпонентам – alt a1, alt 6 (грибы рода *Alternaria*) и asp f1, asp f3, asp f6 (грибы рода *Aspergillus*), обследованы 95 человек.
- Определения специфических IgE на грибковых панелях.

**Рис. 2. Распространенность атопического дерматита и/или пищевой аллергии, пациенты с ГС (47 пациентов) vs пациенты без ГС (151 пациент).**



В когорте больных ТАБА, получавших ГИБТ (198 пациентов), при проведении аллергообследования указанными методами сенсибилизация к грибкам выявлена у 47 человек, в группе омализумаба – 35 человек, анти-ИЛ-5-терапии – 8 человек, дупилумаба – 4 человека соответственно. ГС методом определения специфического IgE – 32 человека; методом ImmunoCap ISAC к грибковым аллергокомпонентам – 15 человек.

Выделение сенсибилизации к отдельным родам грибов представлялось возможным только в группе пациентов, у которых сенсибилизация определена методом ImmunoCap. Среди 15 пациентов 12 имели сенсибилизацию к виду *Aspergillus*, 4 человека – к *Alternaria*, 2 человека – к грибкам обоих видов. При этом среди 8 пациентов в группе омализумаба, у которых выявлялась ГС, 6 человек сенсибилизированы к *Aspergillus*, а в группе дупилумаба – 4 человека.

Для исключения АБМ, включая АБЛА, пациентам с ГС проводились компьютерная томография органов грудной полости и определение уровня специфического IgG.

У 35 пациентов, получавших омализумаб (статистически значимая группа ГИБТ), с выявленной ГС проведен ретроспективный анализ эффективности проводимой терапии с контрольными точками: в 4, 6 и 12 мес. Информация по пациентам на контрольных визитах заносилась в «Динамическую систему наблюдения по применению биологической терапии».

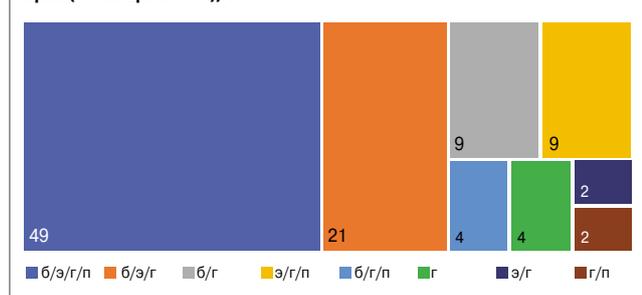
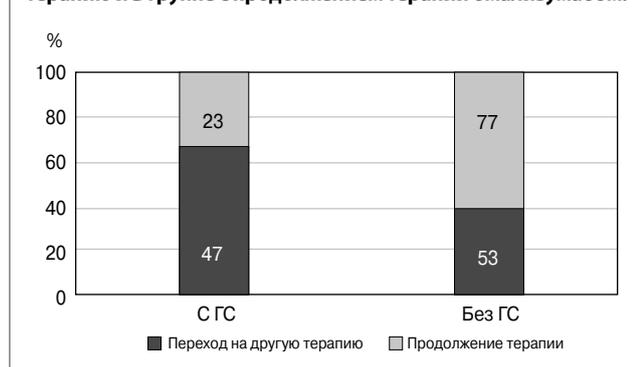
При оценке ответа на терапию омализумабом учитывались следующие критерии:

1. Показатель по опроснику АСТ (Asthma Control Test) менее 19 и/или разница между инициальным показателем АСТ и данным показателем в динамике менее 3 баллов.
2. Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>) менее 80%.
3. Сочетание 2 перечисленных критериев.

**Методы статистического анализа.** При ненормальном распределении выборки использовались непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS Statistics V-22. При сравнении количественных характеристик использованы U-тест Манна-Уитни и односторонний дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Для сравнения качественных характеристик – критерий  $\chi^2$  Фишера.

## Результаты

В исследовании участвовали 198 пациентов с ТАБА, получающих ГИБТ. Характеристики пациентов в общей группе представлены в табл. 1.

**Рис. 3. Распределение пациентов с ГС по типам сенсibilизации (47 пациентов), %.****Рис. 4. Частота ГС в группе пациентов с переходом на другую терапию и в группе с продолжением терапии омализумабом.****Таблица 1. Характеристики пациентов с БА, получающих биологическую терапию (198 пациентов)**

Характеристики	Значение
Мужской пол, абс. (%)	66 (33)
Женский пол, абс. (%)	132 (67)
Возраст дебюта БА, лет	30 (15–41)
АСТ исходное	13 (9–18) баллов
АСТ после окончания терапии	20 (15–23) баллов
ОФВ <sub>1</sub> , % исходный	75 (58–90) %
ОФВ <sub>1</sub> , % после окончания терапии	78 (60–93) %
IgE исходный	245 (94–483)
Эозинофилы исходные	380 (154–664)
IgE после окончания терапии	367 (146–577)
Эозинофилы после окончания терапии	290 (85–490)
T2-коморбидность, абс. (%)	
Атопический ринит + конъюнктивит	197 (99)
Атопический дерматит	19 (10)
Хроническая крапивница	6 (3)
ХПРС	77 (39)
Пищевая аллергия, абс. (%)	
Истинная	18 (9)
Перекрестная	21 (11)
НПВП-непереносимость, абс. (%)	41 (21)
Сезонная сенсibilизация, абс. (%)	138 (70)
Курение, абс. (%)	34 (17)
ГЭРБ, абс. (%)	9 (5)
ИМТ	26 (23–30)

Примечание. Здесь и в табл. 2: ХПРС – хронический полипозный риносинусит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ИМТ – индекс массы тела.

Всего в общей группе пациентов с ТАБА у 47 (24%) подтверждена ГС (табл. 2). Это пациенты среднего возраста, чаще женщины, с относительно ранним дебютом БА и высоким исходным уровнем эозинофилов до назначения терапии БП.

Среди T2-ассоциированных заболеваний у пациентов с ГС достоверно чаще встречались атопический дерматит

**Таблица 2. Характеристики пациентов с ГС (47 пациентов)**

Характеристика	Показатель
Пол, абс. (%)	
Женский	32 (68)
Мужской	15 (32)
Возраст, лет	48 (39–57)
Дебют заболевания, лет	25 (9–39)
АСТ исходный	13 (8–17)
АСТ после терапии	20 (15–23)
ОФВ <sub>1</sub> , %	73 (59–86)
IgE исходный	351 (100–748)
Эозинофилы исходные	320 (147–498)
FeNo ppb	23 (14–31)
ИМТ	26 (23–30)
ХПРС, абс. (%)	14 (30)
НПВП-непереносимость, абс. (%)	10 (21)
Курение, абс. (%)	6 (13)
ГЭРБ, абс. (%)	3 (6)

**Таблица 3. Наиболее значимые различия группы «неответчиков» на терапию омализумабом, ГС vs без ГС**

Характеристика	Без ГС (43 пациента)	ГС (15 пациентов)	P
Эозинофилы исходные	120 (80–281)	310 (195–671)	0,004
ИМТ	24 (22–28)	28 (23–30)	0,2
Женский пол, абс. (%)	28 (65)	13 (87)	0,1
Пищевая аллергия, абс. (%)	5 (12)	4 (27)	0,16
Пациенты с 2 и менее типами сенсibilизации, абс. (%)	26 (60)	3 (20)	0,01

и/или пищевая аллергия в сравнении с пациентами без ГС (рис. 2). Остальные T2-ассоциированные заболевания не отличались по частоте встречаемости по сравнению с общей группой пациентов с ТАБА. При этом среди пациентов с изолированной атопической БА пищевая аллергия достоверно чаще встречалась в группе пациентов с ГС (37 человек из 157 пациентов с атопической БА) в сравнении с группой тяжелой атопической БА без ГС (19% vs 7%;  $p=0,04$ ).

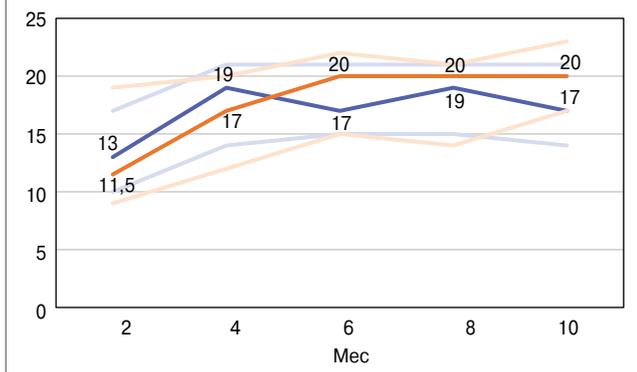
Полисенсibilизация (3 и более круглогодичных типов гиперчувствительности одновременно) шире представлена в группе с ГС. На рис. 3 показано распределение пациентов по типам сенсibilизации, учитывая грибковую.

Поддавляющее большинство пациентов получали терапию моноклональным анти-IgE-антителом: омализумабом (58% от общей группы пациентов). В табл. 3 представлены наиболее значимые различия в группах пациентов «неответчиков» на терапию омализумабом с ГС и без нее по критериям АСТ-теста (менее 19 баллов).

Таким образом, можно охарактеризовать портреты «неответчиков» на терапию омализумабом с ГС как пациентов с более высоким в сравнении с остальными уровнем эозинофилов исходно до терапии, пациентов с преобладанием мультисенсibilизации в сравнении с пациентами без ГС, где чаще можно встретить 1 или 2 типа сенсibilизации у одного пациента одновременно. Женский пол у пациентов с ГС является фактором риска «неответа» на терапию омализумабом (87% vs 56% в группе «ответчиков» на терапию омализумабом с ГС;  $p=0,04$ ).

Частота ГС в группе пациентов на омализумабе, нуждающихся в переходе на другую терапию, и в группе продолжающих терапию омализумабом достоверно показала, что само по себе наличие ГС является одним из факторов риска осуществления перехода с терапии омализумабом на другие БП при «неответе» на терапию (рис. 4).

**Рис. 5. Динамика ответа на терапию омализумабом согласно АСТ-тесту.**



На рис. 5 показана динамика ответа на терапию омализумабом согласно АСТ-тесту в группе пациентов с ГС (35 пациентов) и без таковой (101 пациент). К сожалению, из-за недостаточного количества мощности выборки данные не достигли достоверности, однако можно проследить тенденцию более позднего ответа на омализумаб среди пациентов с ГС. Можно предположить, что осуществлять переход с терапии омализумабом при «неответе» на терапию у пациента с ГС следует позже, нежели у пациента без ГС. При этом доля «неответчиков» на терапию омализумабом к 10-му месяцу в группе пациентов с ГС достоверно ниже, чем в группе без ГС (17% vs 58%;  $p=0,01$ ).

## Обсуждение

Распространенность ГС в значительной по объему рассматриваемой когорте пациентов с ТАБА (198 человек) составила 24%, что вполне соотносится с результатами последних когортных исследований [12]. Истинная распространенность ГС среди астматиков, и при ТАБА в том числе, до сих пор не определена и колеблется в широких пределах. Повсеместное распространение грибов, загрязнение внешней среды, мельчайшие размеры спор, невозможность полной элиминации и многие другие факторы обеспечивают заметное влияние этого вида экологических аллергенов на течение БА и объясняют сложности уточнения указанной статистики. Кроме того, определенную роль в метаанализах играет отсутствие единого подхода к получению информации: различие стандартов диагностических методов, учет подгрупп грибов одного рода (например, сенсibilизация к *A. fumigatus*) и места сбора информации (пациенты стационара или амбулаторного звена) [13].

Недавние фундаментальные исследования в области ГС при аллергических заболеваниях демонстрируют, что в патогенезе тяжелого эозинофильного аллергического воспаления легких при ТАБА с ГС ключевую роль играют индуцированные грибами внутриклеточные реакции оргanelл на стресс, включая цитоплазматические взаимодействия с участием эндоплазматического ретикулярного комплекса, митохондрий и инфламмасом. Грибы, обладая широким массивом лигандов, активируют рецепторы распознавания образов, экспрессированные на структурных клетках физиологических барьеров (например, эпителиальных клетках дыхательных путей) и дендритных клетках [14]. Кроме того, грибы производят большое количество секретиремых ферментов, таких как цистеиновые и сериновые протеазы, которые разрушают плотные соединения эпителия дыхательных путей. Протеолитические аллергены могут связывать рецептор, активируемый протеазой на эпидермальных клетках, усиливая их деградацию и запуская Т2-опосредованное воспаление, а ингибиторы сериновых протеаз способствуют обострению болезни [15].

Полученные в данной работе результаты могут служить иллюстрацией этих патофизиологических процессов.

Так, при анализе группы ТАБА с ГС (47 человек) на старте ГИБТ определен фенотип с высоким уровнем эозинофильного воспаления ( $M=320; 147-498$ ), признаками атопического варианта БА. Сочетание пищевой аллергии и атопического дерматита достоверно в 2 раза чаще встречалось в группе пациентов с ГС в сравнении с группой без нее (36% vs 18%;  $p=0,008$ ), а в общей исследуемой когорте ТАБА 99% пациентов страдали аллергическими ринитом и конъюнктивитом. Описанные фенотипические характеристики поддерживают современные взгляды на атопический дерматит как системное заболевание, характеризующееся нарушением барьерной функции в разных органах. Клинически атопический дерматит может прогрессировать от кожного заболевания до пищевой аллергии, аллергического ринита, а затем и БА, явление, широко известное как атопический марш [15]. В нашей работе в группе с уточненной тяжелой атопической БА с ГС преобладала пищевая сенсibilизация (19% vs 7%;  $p=0,04$ ). Кроме того, эти факты могут свидетельствовать о возможном расширении спектра сенсibilизации к круглогодичным аллергенам на фоне массивной альтерации эпителиальных барьеров при первичном воздействии антигенной нагрузки грибами. Действительно, в нашем исследовании 83% пациента с ТАБА+ГС имели 2 и более типов сенсibilизации одновременно (рис. 3).

Ответ на ГИБТ оценен в группе получавших анти-IgE-терапию (омализумаб) из-за статистически значимого числа пациентов в когорте. При делении группы омализумаба на «ответчиков» и «неответчиков» выяснилось, что ГС не только может способствовать тяжелому или трудно контролируемому течению БА, но и является фактором риска «неответа» на анти-IgE ГИБТ и может служить причиной осуществления перехода на другой вид терапии (рис. 4). Портрет пациента «неответчика» с ГС по сравнению с группой «неответчиков» без ГС усилил характеристики фенотипа ТАБА+ГС и ассоциировался со сравнительно ранним дебютом, более высоким уровнем эозинофилов, превалированием мультисенсibilизации БА, более выраженным доминированием женского пола (87% vs 56%,  $p=0,04$ ).

Эффективность омализумаба при ТАБА+ГС показана достаточно давно [16]. Недавно чешские ученые в регистровом исследовании представили парадоксальные результаты анализа ответов на терапию омализумабом при полисенсibilизации у пациентов с ТАБА. Полисенсibilизированные пациенты показали снижение тенденции к улучшению результатов АСТ на фоне уменьшения частоты тяжелых обострений. Сделано предположение, что полисенсibilизированные круглогодичными аллергенами пациенты с БА могут составлять отдельную сборную подгруппу лиц с различными клиническими и эндотипическими характеристиками аллергических заболеваний [17].

Отдельного рассмотрения требуют некоторые данные, полученные при сопоставлении групп пациентов без ГС и при таковой на старте получения омализумаба. Первоначальное нарушение кожно-эпидермального барьера приводит к сенсibilизации аллергеном и колонизации патогенами. Это вызывает Т2-воспалительный и запускает стромальный ответ тимус-зависимым лимфопоэтин-опосредованным путем, который еще больше способствует разрушению барьера в отдаленных участках, включая кишечник и дыхательные пути. Кроме того, изменение микрофлоры вообще, а не только грибковой влияет на тяжесть атопических заболеваний, продолжительность и реакцию на лечение. Согласно результатам данного анализа, к 10-му месяцу терапии омализумабом среди пациентов с ГС доля «неответчиков» существенно и достоверно снижалась по сравнению с группой без ГС (17% vs 58%;  $p=0,01$ ). На рис. 5 отражена попытка авторов данной статьи отследить сравнительную динамику ответов на омализумаб согласно АСТ-тесту в группе пациентов с ГС и без нее. Хотя полученной статистической достоверности не удалось достигнуть, прослеживалась довольно

явная склонность запаздывания формирования ответа на анти-IgE-терапию среди пациентов с ГС.

Подводя итоги, необходимо еще раз отметить, что ретроспективному анализу подвергались данные, полученные из реальной клинической практики, что достаточно конкретно позволяет сформулировать основные практические выводы, которые могут быть полезны клиницистам:

- Характеристики полученных при анализе эозинофильных фенотипов сочетания ТАБА с ГС могут быть использованы при отборе пациентов с ТАБА на биологическую терапию. Это пациенты среднего возраста, чаще женщины, с относительно ранним дебютом БА и высоким исходным уровнем эозинофилов до назначения терапии БП.
- Конечный контроль ответа на омализумаб у пациентов с ГС и решение о переключении на другие виды терапии по возможности необходимо принимать после 10-го месяца анти-IgE-терапии. Оптимальным критерием контроля является АСТ.
- Учитывая агрессивность воздействия ГС на барьерные функции эпителия бронхиального дерева, целесообразно исключить ГС при первичной диагностике БА.
- Поскольку пищевая аллергия и БА являются большими терапевтическими проблемами современной аллергологии, при наличии атопического дерматита раннее вмешательство, направленное на защиту барьеров, например раннее исключение ГС и эффективный контроль местного и системного воспаления, могут улучшить отдаленные результаты и уменьшить риски, превращая атопический марш.

## Заключение

Правильный выбор биологической терапии у пациента с ТАБА определяет дальнейшую полноценность его жизни. С увеличением количества БП для лечения тяжелой астмы группы кандидатов на ГИБТ характеризуются значительным перекрытием фенотипов при отсутствии прямых сравнений БП. В этой ситуации клиницистам в условиях реальной клинической практики необходимы алгоритмы принятия решений о возможных стратегиях лечения. Данное ретроспективное исследование посвящено ранее недооцененному, но достаточно распространенному фенотипу ТАБА, а именно тяжелому неконтролируемому течению БА на фоне ГС. Итоги этого анализа могут служить одним из важных фрагментов формирующегося свода принципов отбора пациентов с тяжелой астмой на ГИБТ, в особенности для аллергологов, принимающих решение по выбору таргетного лечения в референс-центрах. Дальнейшие исследования по разным аспектам ГС при ТАБА весьма актуальны.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Hadebe S, Brombacher F. Environment and Host-Genetic Determinants in Early Development of Allergic Asthma: Contribution of Fungi. *Front Immunol.* 2019;10:2696. DOI:10.3389/fimmu.2019.02696
2. Medrek SK, Kao CC, Yang DH, et al. Fungal Sensitization Is Associated with Increased Risk of Life-Threatening Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1025-31.e2. DOI:10.1016/j.jaip.2016.11.015
3. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int.* 2015;64(4):321-31. DOI:10.1016/j.alit.2015.05.007
4. Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic fungal airways disease (AFAD): an under-recognised asthma endotype. *Mycopathologia.* 2021;186(5):609-22. DOI:10.1007/s11046-021-00562-0
5. Bush A. Kids, Difficult Asthma and Fungus. *J Fungi (Basel).* 2020;6(2):55. DOI:10.3390/jof6020055
6. Kao CC, Hanania NA, Parulekar AD. The impact of fungal allergic sensitization on asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2021;27(1):3-8. DOI:10.1097/MCP.0000000000000740
7. Tiwary M, Samarasinghe AE. Initiation and Pathogenesis of Severe Asthma with Fungal Sensitization. *Cells.* 2021;10(4):913. DOI:10.3390/cells10040913
8. Denning DW, Pashley C, Hartl D, et al. Fungal allergy in asthma-state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14. DOI:10.1186/2045-7022-4-14
9. Li E, Knight JM, Wu Y, et al. Airway mycosis in allergic airway disease. *Adv Immunol.* 2019;142:85-140. DOI:10.1016/bs.ai.2019.05.002
10. Rapeport WG, Ito K, Denning DW. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. *Clin Transl Allergy.* 2020;10(1):46. DOI:10.1186/s13601-020-00353-8
11. Dhariwal J, Hearn AP, Kavanagh JE, et al. Real-World Effectiveness of Anti-IL-5/5R Therapy in Severe Atopic Eosinophilic Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2315-20.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2021.02.048
12. Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W, et al. Clinical Evaluation and Management of Patients with Suspected Fungus Sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):405-14. DOI:10.1016/j.jaip.2015.10.015
13. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011;11(5):403-13. DOI:10.1007/s11882-011-0217-4
14. Jeong JS, Kim SR, Lee YC. Can Controlling Endoplasmic Reticulum Dysfunction Treat Allergic Inflammation in Severe Asthma With Fungal Sensitization? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(2):106-20. DOI:10.4168/aa.2018.10.2.106
15. Zhu TH, Zhu TR, Tran KA, et al. Epithelial barrier dysfunctions in atopic dermatitis: a skin-gut-lung model linking microbiome alteration and immune dysregulation. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):570-81. DOI:10.1111/bjd.16734
16. Wark P, Hussaini S, Holder C, et al. Omalizumab Is an Effective Intervention in Severe Asthma with Fungal Sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3428-33.e1. DOI:10.1016/j.jaip.2020.05.055
17. Vanik P, Novosad J, Kirchnerová O, et al. Effect of individual allergen sensitization on omalizumab treatment outcomes in patients with severe allergic asthma determined using data from the Czech Anti-IgE Registry. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:81. DOI:10.1186/s13223-020-00479-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022

# Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани

Г.Л. Игнатова<sup>✉</sup>, В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

В статье приводятся данные о механизмах формирования сохранения остаточных изменений поражения легочной ткани у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Рассмотрены основные факторы риска, приводящие к формированию повреждения легочной ткани, такие как возраст, тяжесть заболевания, нахождение на искусственной вентиляции легких, курение, хронический алкоголизм. Представлены основные направления поиска антифибротических препаратов. Дано обоснование применения фармацевтического препарата Лонгидаза на основании экспериментальных и клинических исследований. Определены основные проблемы, с которыми сталкиваются врачи в период продолжающейся пандемии COVID-19. Рассмотрены схемы назначения препарата Лонгидаза у пациентов с легочным фиброзом после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, остаточные изменения легочной ткани, Лонгидаза, бовгиалуронидаза азоксимер

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Терапевтические возможности реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с остаточными изменениями легочной ткани. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201427

REVIEW

## Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs: A review

Galina L. Ignatova<sup>✉</sup>, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

The article presents data on the mechanisms of formation of preservation of residual changes in lung tissue lesions in patients with a new coronavirus infection COVID-19. The main risk factors leading to the formation of lung tissue damage, such as age, severity of the disease, being on a ventilator, smoking, chronic alcoholism, are considered. The main directions of the search for antifibrotic drugs are presented. The rationale for the use of the pharmaceutical drug Longidaze is given, based on experimental and clinical studies. The main problems faced by doctors during the ongoing COVID-19 pandemic are identified. The schemes of administration of the drug Longidaze in patients with pulmonary fibrosis after a new coronavirus infection are considered.

**Keywords:** COVID-19, residual changes in lung tissue, Longidaze, bovyhialuronidase azoximer

**For citation:** Ignatova GL, Antonov VN. Therapeutic possibilities of rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 with residual changes in the lungs: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):177–181. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201427

Вспышка нового коронавируса SARS-CoV-2, ответственного за коронавирусное заболевание COVID-19, впервые зарегистрирована 31 декабря 2019 г. в провинции Хубэй, Китай. Она быстро распространилась по всему миру приблизительно со 112 млн подтвержденных инфекций и 2,5 млн смертей по состоянию на февраль 2021 г. [1, 2]. Подобно этиологическим агентам во время предыдущих вспышек коронавируса у человека (тяжелый острый респираторный синдром – SARS и ближневосточный респираторный синдром – MERS), SARS-CoV-2 в первую очередь влияет на дыхательную систему. Клинические, рентгенологические и аутопсийные отчеты об остаточных изменениях легочной ткани (ЛТ) были обычным явлением после SARS и MERS, и текущие данные свидетельствуют о том, что подобные поражения могут наблюдаться и после новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [3, 4]. Остаточные изменения ЛТ также являются известным осложнением тяжелого и/или стойкого повреждения легких

по другим причинам, таким как нарушения соединительной ткани, хронические гранулематозные заболевания, лекарственные поражения и респираторные инфекции [5].

Подобные изменения можно рассматривать как следствие неупорядоченного процесса заживления ран, который может быть напрямую связан с серьезностью провоцирующего события [6, 7]. Описаны различные механизмы повреждения легких при COVID-19, при этом задействованы как вирусные, так и иммуноопосредованные механизмы [8]. Помимо этого дополнительные факторы могут предрасполагать к серьезному повреждению легких и приводить к повышенному риску смерти у выживших.

## Элементы патогенеза остаточных изменений поражения ЛТ при COVID-19

За начальной фазой повреждения легкого следует острое воспаление и последующее восстановление ЛТ [5]. Этот процесс может привести к восстановлению нормальной

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

<sup>✉</sup>Galina L. Ignatova – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Vladimir N. Antonov – D. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: ant-vn@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3531-3491

легочной архитектуры или к остаточным изменениям с архитектурным искажением и необратимой дисфункцией легких. Процесс восстановления включает регенерацию естественными стволовыми клетками и отложение соединительной ткани для замещения участков дефекта [9]. Альвеолярные макрофаги играют центральную роль в этом процессе, фагоцитируя продукты повреждения альвеол и продуцируя цитокины и факторы роста, участвующие в репарации [3].

Процесс репарации включает ангиогенез, активацию фибробластов и отложение коллагена [10]. В присутствии альвеолярного экссудата происходит организация, которая определяется фибробластической инвазией альвеол и трансформацией в миофибробласты, приводящей к отложению организующего фибробластного внеклеточного матрикса [11]. Эпидермальный фактор роста и трансформирующий фактор роста  $\alpha$  стимулируют пролиферацию бронхиолярных стволовых клеток для замещения поврежденного альвеолярного эпителия [11]. Фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста фибробластов стимулируют миграцию и пролиферацию неповрежденных эндотелиальных клеток, что приводит к ангиогенезу легочных капилляров [12].

Деградация организации фибробластической ткани фибринолитической системой или ремоделирование в интерстиций в сочетании с пролиферацией эпителия и эндотелия достаточны для процесса восстановления, если базальные мембраны не повреждены [11]. Однако при тяжелой или стойкой травме с повреждением базальных мембран фибробластическая активность сохраняется, превращаясь в фиксированную и/или прогрессирующую фибробластическую ткань [13]. Формирование этой рубцовой ткани, очаговой или диффузной, приводит к дезорганизованной архитектуре альвеол [14]. Таким образом, чрезмерное отложение внеклеточного матрикса является центральным элементом процесса фиброза легких. Это проявляется в виде нерегулярного утолщения межлобулярной перегородки и ретикулярного рисунка с тракционными бронхоэктазами на компьютерной томографии грудной клетки [13]. Описанный процесс типичен для легочного фиброза (ЛФ) после острого повреждения легких, например при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) с диффузным альвеолярным поражением, острой фибринозной и/или организуемой пневмонией [3, 11–13].

Еще одним осложняющим фактором пандемии COVID-19 является то, что многим пациентам во всем мире назначают анти-интерлейкиновую (анти-ИЛ) терапию при тяжелых заболеваниях, включая терапию анти-ИЛ-6, анти-ИЛ-1. Хотя роль ИЛ-1 в патогенезе формирования фиброза хорошо описана и ингибирование ИЛ-1 может предотвратить развитие фиброза после COVID-19, роль блокады анти-ИЛ-6 менее ясна. Хотя ИЛ-6 обычно считается профибротической молекулой, экспериментальные исследования с использованием блеомициновой модели ЛФ показали, что ингибирование ИЛ-6 на ранней фазе повреждения легких может способствовать длительным остаточным изменениям в легких и что ингибирование на более поздних стадиях повреждения в начале фиброзной фазы может нивелировать данные остаточные изменения ЛТ [15, 16].

## **Факторы риска остаточных изменений поражения ЛТ на фоне COVID-19**

### **1. Возраст**

О длительных неразрешающихся изменениях в ЛТ чаще сообщают люди пожилого возраста. Средний возраст постановки диагноза идиопатического фиброза легких (ИФЛ) составляет 65 лет, и он редко встречается раньше 50 лет [17]. Точно так же обнаружение остаточных изменений, сходных с фиброзом, коррелирует с возрастом при SARS. В последу-

ющем исследовании пожилой возраст коррелировал с риском развития данных поражений легких через 6 мес после выписки (коэффициент корреляции Пирсона) [18]. Точная причина этой ассоциации неизвестна, однако пожилые люди более восприимчивы как к SARS и MERS, так и инфекции SARS-CoV-2, и с большей вероятностью имеют тяжелые симптомы [19].

### **2. Тяжесть болезни**

По данным Всемирной организации здравоохранения, 80% инфекций SARS-CoV-2 протекает в легкой форме, у 14% заболевших развиваются тяжелые симптомы, а у 6% наступает критическое состояние. Факторы, связанные с повышением тяжести заболевания, включают сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет и ишемическая болезнь сердца [20]. Лабораторные данные о лимфопении, лейкоцитозе и повышении уровня лактатдегидрогеназы коррелируют с увеличением тяжести заболевания [20]. Уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови использовался в качестве маркера тяжести заболевания после острого повреждения легких. Это индикатор разрушения ЛТ, и он коррелирует с риском смерти [18]. Степень повреждения легких и воспалительная реакция коррелируют со степенью фибробластической реакции, необходимой для восстановления повреждения [3].

### **3. Продолжительность пребывания в ОИТ и механическая вентиляция легких**

Помощь в отделении интенсивной терапии (ОИТ) требуется 5–12% пациентов с COVID-19, при этом критерии нахождения в ОИТ варьируют от региона к региону [20]. В исследовании, в котором выполнена искусственная вентиляция легких по поводу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), выявлено, что через 110–267 дней после экстубации у 85% определены остаточные легочные повреждения, значимо связанные с продолжительностью вентиляции [21].

### **4. Курение**

Систематический обзор С. Vardavas и соавт. показывает, что у курильщиков в 1,4 раза чаще отмечались тяжелые симптомы COVID-19 и в 2,4 раза более вероятно, что потребуются госпитализация в ОИТ и искусственная вентиляция легких или наступит смерть, по сравнению с некурящими [22].

### **5. Хронический алкоголизм**

Хронический алкоголизм считается фактором, предрасполагающим к тяжелым респираторным инфекциям [23]. Это увеличивает риск ОРДС в 3–4 раза [3, 23]. Аналогичным образом метаанализ 13 исследований с участием 177 674 человек показывает, что злоупотребление алкоголем значительно увеличивает риск ОРДС [23]. Увеличивая риск повреждения легких и экспрессии трансформирующего фактора роста  $\beta$ , мощного фибропролиферативного цитокина, хроническое злоупотребление алкоголем потенциально может увеличить вероятность развития ЛФ.

Учитывая высокую актуальность проблемы формирования и прогрессирования ЛФ, в настоящее время рассматривается достаточно большое количество соединений, применяемых для лечения данных изменений ЛТ, многие из которых оказывают влияние на иммунновоспалительную систему. Ряд ранних антифибротических исследований был сосредоточен на ключевых противовирусных белках, таких как интерферон  $\beta$  и  $\gamma$  [16]. Последующие исследования показали, что как экзогенно вводимый, так и эндогенно продуцируемый интерферон может вызывать легочную васкулопатию [16]. Это принципиально важно, учитывая, что легочные сосудистые заболевания могут играть важную роль в течении COVID-19.

В последнее время особый интерес представляет использование ферментных препаратов, в частности производных гиалуронидазы. Гиалуронидазы – это ферменты, расщепляющие гиалуроновую кислоту, которая составляет важную часть внеклеточного матрикса. Гиалуронидазы, первоначально обнаруженные у бактерий, широко распространены в природе и определены во многих классах, включая насекомых, змей, рыб и млекопитающих. У человека идентифицировано 6 различных гиалуронидаз, HYAL1-4, HYAL-P1 и PH-20. PH-20 проявляет самую высокую биологическую активность, обнаруживается в высоких концентрациях во многих биологических средах. Но препараты на основе гиалуронидазы при парентеральном введении быстро инактивируются ингибиторами сыворотки крови, поэтому был создан препарат Лонгидаза, сочетающий в себе положительные свойства гиалуронидазы, но практически лишенный побочных эффектов и более устойчивый во внутренней среде организма [24]. Пролонгирование действия фермента гиалуронидазы в препарате Лонгидаза достигается ковалентным связыванием фермента гиалуронидазы с физиологически активным высокомолекулярным носителем – сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина (N-карбоксиметил-1,4-этиленпиперазиний бромида). В результате, во-первых, значительно увеличивается устойчивость фермента гиалуронидазы к денатурирующим воздействиям и действию ингибиторов, во-вторых, обеспечивается одновременное присутствие гидролитического фермента и носителя, способного связывать освобождающиеся ингибиторы фермента и стимуляторы синтеза коллагена (ионы железа, меди, гепарин и др.)

В статье Л.Н. Новиковой подчеркивается целесообразность включения препарата Лонгидаза в комплексное лечение пневмофиброза у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [24]. При использовании препарата Лонгидаза отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшились кашель и слабость, повысилась толерантность к физической нагрузке.

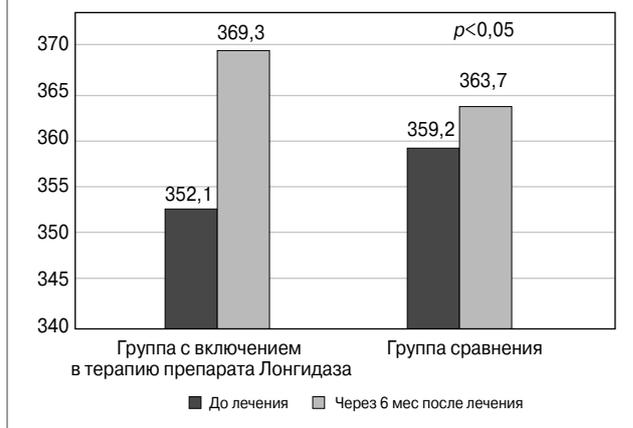
У исследуемых групп применялся легкий и удобный способ определения степени толерантности к физической нагрузке – тест 6-минутной ходьбы. Оценивали расстояние, которое пациент проходил в течение 6 мин в удобном для него темпе. При включении в терапию Лонгидазы пройденное расстояние увеличивалось быстрее, чем в группе сравнения (рис. 1).

Положительная динамика, по данным компьютерной томографии, у пациентов, получавших препарат Лонгидаза, определялась с большей частотой (23%), чем в группе сравнения (13%). Положительным моментом также являлось снижение восприимчивости организма к вирусным и бактериальным агентам, что отмечено практически всеми пациентами, получавшими препарат Лонгидаза [24].

По данным исследования И.И. Ануфриева и Н.В. Козыревой, при применении Лонгидазы наблюдается положительная рентгенологическая динамика у 93% пациентов, а также уменьшение зоны пневмосклероза, что позволяет сделать вывод о повышении эффективности лечения внебольничной пневмонии и обострений хронической обструктивной болезни легких при включении Лонгидазы в состав комплексной терапии [25]. Кроме того, ранее продемонстрировано улучшение качества жизни у пациентов с фибротическими процессами в легких на фоне курсового приема Лонгидазы [24].

Экспериментальные исследования, проведенные при введении препарата на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза), показали, что противофиброзные свойства препарата Лонгидаза проявляются не только в ослаблении прогрессирования фиброза при раннем начале лечения, но и в регрессии сформировавшихся грануломатозных узелков. Биохимическими, гистологическими

**Рис. 1. Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы у пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом основной группы и группы сравнения.**



и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза в дозах до 500 МЕ/кг при введении 1 раз в неделю не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза [26, 27]. Кроме того, продемонстрировано влияние Лонгидазы на спонтанную продукцию цитокинов ИЛ-1 и фактора некроза опухоли мононуклеарными клетками *in vitro* [26, 27].

Политропные свойства препарата Лонгидаза реализуются в выраженном противofiброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза. Препарат снижает плотность фиброзных тканей, позволяя другим лекарственным средствам легче попадать в очаги воспаления. Лонгидаза связывает белки, которые являются строительным материалом для фиброзных структур. Лекарственное средство оберегает клетки от повреждения, связывает высвобожденные ингибиторы гиалуронидазы, чем предотвращает активность синтеза коллагена. Препарат обладает высоким профилем безопасности, отличается хорошей переносимостью. Он воздействует только на патологическую ткань, не затрагивая здоровую.

Таким образом, Лонгидаза не только ослабляет течение острой фазы воспаления, но и способствует нормализации состояния соединительной ткани. Включение препарата в комплекс терапии пневмофиброзов позволяет добиться уменьшения фиброза с пролонгированным эффектом.

Схема применения при фиброзирующих изменениях в легких – 3000 МЕ внутримышечно 1 раз в 5 дней, курс – 15 инъекций, далее – поддерживающая терапия – 1 раз в 10 дней, общий курс – до 25 введений.

Таким образом, основными проблемами в период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 являются следующие:

- COVID-19 приводит к широкому спектру респираторных заболеваний с чрезвычайно высокой частотой возникновения ОРДС;
- факторы риска тяжелой формы COVID-19 совпадают с ИФЛ, что позволяет предположить, что эта группа пациентов будет подвержена повышенному риску тяжелой формы COVID-19;
- бремя остаточных изменений в ЛТ после инфекции SARS-CoV-2, вероятно, будет высоким, поэтому, учитывая масштабы пандемии, глобальное бремя таких повреждений легких, вероятно, значительно возрастет;
- существует терапевтическое обоснование использования лицензированной антифибротической терапии при обострениях ИФЛ, в том числе вызванных вирусной инфекцией;

- доступные антифибротические препараты обладают широкой антифибротической активностью независимо от этиологии, и эти препараты могут играть роль в ослаблении профибротических путей при инфекции SARS-CoV-2;
- новые антифибротические стратегии обладают рядом противовирусных и эпителиальных защитных эффектов в моделях острого и вирусного повреждения легких;
- предыдущие вспышки коронавируса были связаны со значительным поствирусным фиброзом и физиологическими нарушениями. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами после COVID-19;
- существует острая необходимость в противофибротической терапии, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19, и следует рассмотреть возможность клинических испытаний антифибротических молекул.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. (WHO) WHO, Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-98 27 April 2020, WHO Bull, 2020.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed: 04.02.2022.
3. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964. DOI:10.1155/2020/6175964
4. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, et al. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet.* 2020;395(10224):e35-6. DOI:10.1016/s0140-6736(20)30305-6
5. Farooq S, Han S, Mohammad SA, Ammar H. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *QJM.* 2021;114(9):655-6. DOI:10.1093/qjmed/hcab121
6. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. Discharge may not be the end of treatment: Pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(3):1378-86. DOI:10.1002/jmv.26634
7. Samarelli AV, Tonelli R, Marchioni A, et al. Fibrotic Idiopathic Interstitial Lung Disease: The Molecular and Cellular Key Players. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8952. DOI:10.3390/ijms22168952
8. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020;92(5):491-4. DOI:10.1002/jmv.25709
9. Rabeian R, Boshart M, Zareei M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis. *J Cell Biochem.* 2018;119(1):17-27. DOI:10.1002/jcb.26146
10. Guo Y, Yan B, Gui Y, et al. Physiology and role of PCSK9 in vascular disease: Potential impact of localized PCSK9 in vascular wall. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2333-51. DOI:10.1002/jcp.30025
11. Rousselle P, Montmasson M, Garnier C. Extracellular matrix contribution to skin wound re-epithelialization. *Matrix Biol.* 2019;75-76:12-26. DOI:10.1016/j.matbio.2018.01.002
12. Silva AC, Lobo JMS. Cytokines and Growth Factors. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2020;171:87-113. DOI:10.1007/10\_2019\_105
13. Konopka KE, Nguyen T, Jentzen JM, et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology.* 2020;77(4):570-8. DOI:10.1111/his.14180
14. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res.* 2018;19(1):32. DOI:10.1186/s12931-018-0730-2
15. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.* 2020; published online March 5. DOI:10.12074/202003.00026
16. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):807-15. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30225-3
17. Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2017;389(10082):1941-52. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30866-8
18. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):869-89. DOI:10.1016/j.idc.2019.07.001
19. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience.* 2020;42(2):505-14. DOI:10.1007/s11357-020-00186-0
20. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10. (08.02.2021). Режим доступа: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19). Ссылка активна на 01.02.2022 [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" version 10. (08.02.2021). Available at: [https://minzdrav.gov.ru/ministry/med\\_covid19](https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19). Accessed: 01.02.2022 (in Russian)].
21. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1545. DOI:10.1001/jama.2020.4031
22. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020;18:20. DOI:10.18332/tid/119324
23. Chick J. Alcohol and COVID-19. *Alcohol Alcohol.* 2020;55(4):341-2. DOI:10.1093/alcac/agaa039
24. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В., и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру.* 2011;6:50-4 [Novikova LN, Zakharova AS, Dzadzua DV, et al. Effects of Longidaza in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doktor.Ru.* 2011;6:50-4 (in Russian)].
25. Лонгидазы: ферментный препарат комплексного действия. Режим доступа: <https://www.longidaza.ru/pneumofibrosis/> Ссылка активна на 01.02.2022 [Longidase: an enzyme preparation of complex action. Available at: <https://www.longidaza.ru/pneumofibrosis/> Accessrd: 01.02.2022 (in Russian)].
26. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Принципы разработки Лонгидазы – фармакологического средства для лечения заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (тезисы докладов). 2005; с. 688 [Nekrasov AV, Ivanova AS, Puchkova NG. Principles of development of Longidase, a pharmacological agent for the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. XII Russian National Congress "Man and Medicine" (abstracts). 2005; p. 688 (in Russian)].
27. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Лонгидазы – современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signatura.* 2006;1:43-52 [Nekrasov AV, Ivanova AS, Puchkova NG. Longidase – a modern approach in the treatment of diseases accompanied by connective tissue hyperplasia. *Signatura.* 2006;1:43-52 (in Russian)].

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 11.02.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Новые подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций и профилактике бактериальных осложнений

Н.А. Мирошниченко<sup>✉1</sup>, Н.И. Львов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

В статье обсуждаются актуальные проблемы терапии острых респираторных вирусных инфекций, в том числе связанные с чрезмерным применением антибактериальных препаратов и ростом резистентности к ним, который повсеместно опережает разработку эффективных противомикробных лекарств. Приведены результаты исследований нового отечественного препарата (Рафамин), сочетающего противовирусное и антибактериальное действия, применение которого может быть востребовано как для терапии острых респираторных вирусных инфекций, так и для профилактики бактериальных осложнений. Механизм действия препарата связан с активацией иммунных механизмов, вовлеченных в процессы распознавания патогена как вирусной, так и бактериальной природы, и запуском последующего гуморального и клеточного ответа, обеспечивающего элиминацию возбудителя. Эффекты Рафамина реализуются за счет таргетного воздействия на систему главного комплекса гистосовместимости, интерферон  $\gamma$  и CD4-рецептор Т-лимфоцитов.

**Ключевые слова:** острая респираторная вирусная инфекция, резистентность к антибактериальным препаратам, противовирусное действие, антибактериальное действие, бактериальные осложнения, отсроченная терапия

**Для цитирования:** Мирошниченко Н.А., Львов Н.И. Новые подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций и профилактике бактериальных осложнений. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):182–185. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201509

## REVIEW

# New approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and the prevention of bacterial complications: A review

Nina A. Miroshnichenko<sup>✉1</sup>, Nikolai I. Lvov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

The article discusses the current problems of the treatment of acute respiratory infections, excessive use of antibiotics and the growth of resistance to them, which is ahead of the development of effective antimicrobial drugs. The results of the research of a new drug (Rafamin) are presented. Rafamin is combining antiviral and antibacterial effects, and may be in demand both for the treatment of acute respiratory viral infections and for the prevention of bacterial complications. The mechanism of action of the drug is associated with the activation of immune mechanisms involved in the recognition of pathogens of both viral and bacterial nature and the launch of a subsequent humoral and cellular response that ensures the elimination of the pathogen. The effects of Rafamin are realized due to targeted effects on the system of the major histocompatibility complex, interferon gamma and CD4-receptor of T-lymphocytes.

**Keywords:** respiratory infection, antimicrobial resistance, antibacterial effect, antiviral effect, bacterial complications of viral infections, late initiation of treatment

**For citation:** Miroshnichenko NA, Lvov NI. New approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and the prevention of bacterial complications: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):182–185. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201509

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) – одна из самых частых патологий в человеческой популяции [1]. Большинство случаев ОРЗ имеет вирусную этиологию, менее 10% составляют атипичные возбудители (хламидии, хламидофиллы, микоплазмы), значительно меньшую долю занимают инфекции, вызванные бактериальной флорой. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в большинстве случаев заканчиваются спонтанным выздоровлением. Однако присоединение или реактивация вторичной бактериальной микрофлоры приводит к

осложнениям или развитию так называемых затяжных случаев ОРЗ. Вторичная бактериальная инфекция дыхательных путей после перенесенной вирусной инфекции отмечается в 0,5–23% случаев [2, 3]. Так, частота бактериальных синуситов среди всех случаев острых синуситов не превышает 10%, а частота случаев острого фарингита, вызванного  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, достигает 5–15% среди острых фарингитов у взрослого населения [2, 4]. Применение антибактериальных препаратов (АБП) при ОРВИ вирусной этиологии с профилактической

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мирошниченко Нина Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

**Львов Николай Иванович** – д-р мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: 05011912@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4254-229X

✉ **Nina A. Miroshnichenko** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

**Nikolai I. Lvov** – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: 05011912@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4254-229X

целью считается нецелесообразным [5]. Однако, по данным наблюдательных программ, АБП системного действия применяют в 9–17% случаев ОРВИ как на территории Российской Федерации, так и в странах СНГ, и назначают в 2,5 раза чаще при позднем обращении к врачу (на 3-й день и позже) [3, 5, 6]. Необоснованное применение АБП в США достигает 30–50% случаев назначений [7]. Зачастую АБП назначают с целью предотвращения развития возможных бактериальных осложнений ОРВИ.

Антибиотики – практически единственное верное и действующее средство для терапии бактериальных инфекций. Наибольшее число АБП появилось в 1930–60-е годы, так называемую золотую эру антибиотикотерапии, и с тех пор разработка новых препаратов этого класса неуклонно снижается [5]. Наряду с этим глобальную угрозу для здоровья людей представляет устойчивость к противомикробным препаратам. Микроорганизмы защищаются от воздействия на них АБП различными способами, например с помощью выработки ферментов (таких как  $\beta$ -лактамазы), природной (естественной) трансформации генома бактерий, а также плазмидного и хромосомного типов передачи резистентности [8, 9]. Таким образом, АБП убивают чувствительные бактерии, но оставляют устойчивые штаммы, которые затем размножаются. Помимо чрезмерного и зачастую необоснованного применения АБП в медицинской практике проблема резистентности к антибиотикам усугубляется широкомасштабным применением АБП в животноводстве и сельском хозяйстве, а также циркулирующей устойчивых патогенов в очистных и канализационных системах, которые продолжают выявлять в пробах воды даже после проведения очистки [10, 11].

Наиболее важное свойство возбудителя, определяющее возможность развития заболевания, – это патогенность. Но на течение инфекционного процесса оказывает влияние вирулентность микроорганизма и иммунный статус хозяина. При этом, если устойчивость к антибиотикам позволяет бактериям уклоняться от терапевтического воздействия, то вирулентность необходима для преодоления иммунной защиты хозяина. Сочетание этих факторов обеспечивает высокую заболеваемость и смертность от условно-патогенных бактерий в случае госпитальных инфекций, вызванных резистентными штаммами [12].

В связи с тем, что появление резистентности патогенов опережает разработку антибактериальных лекарств, современные подходы к терапии бактериальных инфекций с помощью системной терапии АБП признают недостаточными [5]. Новые разработки в борьбе с бактериальной инфекцией предполагают использование комбинированной терапии (сочетание нескольких АБП), новых адъювантов и препаратов биологического происхождения [13]. В качестве альтернативы для терапии инфекций бактериальной этиологии в настоящее время рассматривают бактериофаги, иммунные стимуляторы, вакцины, антимикробные пептиды, пробиотики, антитела [5]. Одна из последних разработок отечественных ученых в этой области – комплексный препарат Рафамин, обладающий противовирусным и иммуноопосредованным антибактериальным действием.

Рафамин создан на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к интерферону  $\gamma$  человека, CD4-рецептору,  $\beta$ 1-домену комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex – МНС) класса II и  $\beta$ 2-микроглобулину МНС класса I. За счет воздействия на свои мишени Рафамин модифицирует функциональную активность интерферона  $\gamma$ , CD4-рецептора, а также молекул МНС классов I и II. Рафамин способствует активации процессинга и презентации антигена, обеспе-

чивает более эффективный Т-клеточный иммунный ответ, восстанавливает баланс провоспалительных/противовоспалительных цитокинов, а также способствует синтезу противовирусных белков, которые останавливают размножение вирусов и защищают здоровые клетки от инфицирования\* [14, 15].

Фармакологические эффекты препарата Рафамин включают иммуотропную, противовирусную, антибактериальную и противовоспалительную активности\*. Два компонента препарата Рафамин, непосредственно влияющие на молекулы МНС, обеспечивают как противовирусное действие, так и антибактериальный эффект. Известно, что активация CD4+ и CD8+ Т-клеток посредством взаимодействия с белками МНС I и II классов является ключевым аспектом в элиминации большинства патогенов как вирусной, так и бактериальной природы [15, 16]. Способность препарата Рафамин влиять на распознавание бактерий иммунной системой и запуск противобактериального иммунного ответа предполагает выделение его в отдельную группу – препаратов с иммуноопосредованным антибактериальным действием. На сегодняшний день Рафамин является единственным представителем препаратов на основе антител, обладающих антибактериальным действием за счет таргетного влияния на молекулы МНС.

Антибактериальную эффективность Рафамина изучали на модели вирусно-бактериальной пневмонии, вызванной последовательным заражением лабораторных животных вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 H1N1 и *Staphylococcus aureus* 1986, на модели сальмонеллезной инфекции, также при инфекциях, вызванных *Klebsiella pneumoniae* и *Neisseria meningitidis* [14, 15, 17, 18]. Показано значительное повышение выживаемости животных, снижение концентрации микроорганизмов, а также увеличение индекса антимикробной активности в случае совместной с АБП терапии. Продемонстрировано преимущество комбинированного применения Рафамина и амоксициллина в отношении инфекции, вызванной резистентным к амоксициллину штаммом [17].

Повышение эффективности антибактериальной терапии (АБТ) при приеме Рафамина и АБП обусловлено сочетанием прямого воздействия на микроорганизмы за счет АБП и активации процессов распознавания бактерий иммунной системой организма, а также своевременного запуска антибактериального иммунитета за счет Рафамина. Подобная комбинация направлена на оптимизацию терапии и особенно может быть востребована при лечении пациентов с заболеваниями, вызванными резистентными микроорганизмами. В этом случае Рафамин можно использовать с целью уменьшения потребляемой дозы антибиотика, его замены или увеличения продолжительности курса АБТ. Согласно данным исследования SPECTRUM 2019–2020 гг., проходившего в 29 исследовательских центрах РФ, частота выявления резистентных штаммов бактерий, вызывающих инфекции верхних и нижних дыхательных путей, достигала 25–30% к азитромицину, эритромицину и тетрациклину, а «чувствительность, требовавшая повышенной экспозиции» левофлоксацина и пенициллина, выявлена в 19–100% случаев. Глобальная проблема резистентности к антибиотикам требует разработки новых стратегий и подходов к лечению. В этой связи возможность влияния на антибактериальный иммунный ответ организма выглядит перспективной. Предполагается, что Рафамин может способствовать снижению риска появления устойчивых к антибиотикам бактерий за счет реализации собственного антибактериального эффекта препарата: он помогает иммунной системе обнаружить и уничтожить патогенные

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=) Ссылка активна на 10.03.2022.

бактерии, независимо от того, устойчивы они к антибиотикам или нет. Тем не менее для подтверждения данного механизма требуется проведение дополнительных исследований.

Следует отметить и другое преимущество иммуноопосредованной АБТ, а именно возможность сохранения нормальной микрофлоры и предупреждение дисбактериоза, который зачастую возникает на фоне высоких дозировок или продолжительных курсов АБП. Вместе с тем возможные преимущества терапии смешанных вирусно-бактериальных инфекций с помощью совместного применения Рафамина и АБП нуждаются в дальнейшем клиническом подтверждении.

Опубликованы результаты завершеного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Рафамина при ОРВИ у взрослых с участием 240 пациентов. Результаты исследования показали, что Рафамин по сравнению с группой плацебо способствовал уменьшению на сутки длительности течения ОРВИ, включая грипп ( $4,0 \pm 1,9$  сут против  $5,0 \pm 2,5$  сут,  $p=0,0014$ ) [19]. К 3-му дню лечения число пациентов, у которых разрешились все симптомы ОРВИ, в группе Рафамина было в 4 раза больше, чем в группе плацебо, и составило 15,8% против 4,2% соответственно ( $p=0,005$  по критерию Кохрана–Мантеля–Хензеля с учетом всего периода наблюдения), при этом сравниваемые группы больных ОРВИ были сопоставимы по этиологической структуре. У пациентов с лабораторно подтвержденными ОРВИ, получавших в качестве лечения препарат Рафамин, случаев развития бактериальной инфекции не зарегистрировано, в то время как в группе плацебо отмечено 2 случая осложнений в виде острого гнойного бронхита и двустороннего гайморита, потребовавших применения АБТ. Полученные результаты позволяют предположить, что Рафамин способствует профилактике бактериальных осложнений ОРВИ.

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности препарата. В настоящее время проходит серия клинических исследований препарата Рафамин во взрослой и детской популяциях (в том числе у детей 12–18 лет). Все исследования получили разрешение Минздрава России и одобрение Национальных советов по этике Минздрава России. В соответствии с принципами доказательной медицины протоколы исследований зарегистрированы и представлены в реестре ClinicalTrials.gov [20].

Полученные результаты позволяют рассматривать Рафамин в качестве перспективного препарата для лечения пациентов с ОРВИ, в том числе поздно обратившихся к врачу, пациентов с высоким риском осложненного течения ОРВИ (пожилого возраста, с сопутствующими хроническими соматическими заболеваниями), а также тех, у кого в анамнезе отмечалось тяжелое течение ОРВИ, в том числе с осложнениями. Комбинированный состав Рафамина обеспечивает сочетание иммуноопосредованного противовирусного и антибактериального действий, направленных на усиление защиты от осложнений и снижение риска ухудшения течения заболевания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., ed. Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd ed. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank, 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11728/>. Accessed: 10.03.2022.
2. Острый синусит. Клинические рекомендации. Режим доступа: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv1.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv1.pdf). Ссылка активна на 10.02.2022 [Ostryi sinusit. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: [http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk\\_pps/rv1.pdf](http://www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/fpk_pps/rv1.pdf). Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].
3. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., и др. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(11-12):39-47 [Fazylov VC, Sitnikov IG, Malyshev NA, et al. The Effect of Antiviral Therapy on the Incidence of Bacterial Aggravations and Administration of Systemic Antibiotics in Patients with Acute Respiratory Viral Infections and Influenza (Results of International Cohort Observational Study). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(11-12):39-47 (in Russian)].
4. Дифференциальная диагностика и лечение острого тонзиллофарингита. Клинические рекомендации. Режим доступа: <https://lornii.ru/upload/iblock/464/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9%20%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82.pdf>. Ссылка активна на 10.03.2022 [Differentsial'naiia diagnostika i lechenie ostrogo tonzillifaringita. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: <https://lornii.ru/upload/iblock/464/%D0%9E%D1%81%D1%82%D1%80%D1%8B%D0%B9%20%D1%82%D0%BE%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%BE%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%B8%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D1%82.pdf>. Accessed: 10.03.2022 (in Russian)].
5. Aslam B, Wang W, Arshad ML, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-58. DOI:10.2147/IDR.S173867
6. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджева Н.А., и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «Эрмитаж». *Терапия*. 2017;8(18):63-78 [Geppe NA, Valiyeva ST, Farajova NA, et al. Treatment of ARVI and gripe in ambulatory-polyclinical practice: results of international observing non-interventional programme "Ermitage". *Therapy*. 2017;8(18):63-78 (in Russian)].
7. Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evol Med Public Health*. 2014;2014(1):147. DOI:10.1093/emph/eou024
8. Martinez JL. The role of natural environments in the evolution of resistance traits in pathogenic bacteria. *Proc Biol Sci*. 2009;276(1667):2521-30.
9. Munitz JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. DOI:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
10. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(2):155-65. DOI:10.1016/S1473-3099(12)70317-1
11. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, et al. Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS One*. 2011;6(2):e17038.
12. Lye DC, Earnest A, Ling ML, et al. The impact of multidrug resistance in healthcare-associated and nosocomial Gram-negative bacteraemia on mortality and length of stay: cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(5):502-8.
13. Weber T. In silico tools for the analysis of antibiotic biosynthetic pathways. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(3-4):230-5.
14. Теймуразов М.Г., Петрова Н.В., Карелина Е.А., и др. Доклиническое изучение эффективности нового иммуноотропного препарата при лечении сальмонеллезной инфекции. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2021;20(2):95-101 [Teymurazov MG, Petrova NV, Karelina EA, et al. Nonclinical study of the new immunotropic drug effectiveness in salmonella infection treatment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):95-101 (in Russian)]. DOI:10.20538/1682-0363-2021-2-95-101
15. Петрова Н.В., Емельянова А.Г., Тарасов С.А., и др. Результаты доклинического исследования эффективности экспериментального препарата на основе технологически обработанных

- антител на моделях гриппа и смешанной вирусно-бактериальной инфекции. *Патогенез*. 2020;18(4):55-63 [Petrova NV, Emelianova AG, Tarasov SA, et al. Efficacy of an experimental drug based on technologically processed antibodies in models of influenza infection and secondary bacterial pneumonia: Results of a preclinical study. *Patogenez*. 2020;18(4):55-63 (in Russian)]. DOI:10.25557/2310-0435.2020.04.55-63
16. Iannello A, Debbeche O, Martin E, et al. Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host. *J Leukoc Biol*. 2006;79(1):16-35. DOI:0.1189/jlb.0705397
17. Emelianova AG, Petrova NV, Fremez C, et al. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;173:106161. DOI:10.1016/j.ejps.2022.106161
18. Petrova N, Don E, Emelyanova A, et al. Screening research of antibacterial potential of selected released-active forms of antibodies. 30th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. April 18–21, 2020:2966.
19. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83-93 [Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaytsev AA, Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):83-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201345
20. Клинические исследования по препарату Рафамин. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=MMH-407&cntry=&state=&city=&dist=> Ссылка активна на 10.02.2022 [Klinicheskie issledovaniia po preparatu Rafamin. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=MMH-407&cntry=&state=&city=&dist=> Accessed: 10.02.2022 (in Russian)].

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 11.02.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (BNO 1016) – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита

Р. Юнд<sup>1</sup>, М. Мондиглер<sup>2</sup>, Х. Штаммер<sup>3</sup>, П. Стиерна<sup>2</sup>, К. Бахерт<sup>✉4</sup>

<sup>1</sup>Клиника "HNO-Praxis Puchheim", Пуххайм, Германия;

<sup>2</sup>«Бионорика SE», Ноймаркт, Германия;

<sup>3</sup>Фармакологический институт клинических исследований, Исманинг, Германия;

<sup>4</sup>Университетская больница Гента, Гент, Бельгия

## Аннотация

**Цель.** Анализ обобщенных данных по эффективности, полученных в ходе двух сходных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Безопасность препарата оценивали на основе индивидуальных исследований.

**Материалы и методы.** Для анализа эффективности использовали данные 589 пациентов. Лечение проводили путем приема внутрь 3×160 мг BNO 1016 (n=294) или 3 раза по 1 таблетке плацебо (n=295) в течение 15 дней. В ходе обоих исследований пациенты 5 раз посетили исследовательские центры. Симптомы оценивали в соответствии с Европейскими рекомендациями по риносинуситу и назальному полипозу 2012 г. Ультрасонографию использовали для подтверждения диагноза в начале лечения и ремиссии симптомов при последнем визите. Исследователь оценивал эффективность в виде среднего значения по шкале выраженности основного симптома в конце лечения (визит 5, день 14). Пациенты оценивали свои симптомы и социальные/эмоциональные последствия риносинусита по немецкой адаптированной версии специальной анкеты из 20 вопросов – шкале качества жизни, обусловленного состоянием здоровья.

**Результаты.** За период лечения значения шкалы выраженности основного симптома улучшились в среднем с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 балла для BNO 1016 и с 9,87±1,52 до 3,63±3,63 балла для плацебо. Различия между группами лечения в конце терапии (1,16±3,14 балла; p<0,0001) и качество жизни по оценкам пациентов (p=0,0015) были статистически значимыми в пользу BNO 1016.

**Заключение.** Ежедневный прием 480 мг вещества BNO 1016 в течение 15 дней – эффективный метод лечения острого вирусного риносинусита.

**Ключевые слова:** Синупрет экстракт, шкала выраженности основного симптома, MSS, SNOT-20, EPOS 2012, ультрасонография

**Для цитирования:** Юнд Р., Мондиглер М., Штаммер Х., Стиерна П., Бахерт К. Растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (BNO 1016) – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита. Consilium Medicum. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201314

ORIGINAL ARTICLE

## Herbal medicinal product Sinupret extract (BNO 1016) is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis

Rainer Jund<sup>1</sup>, Martin Mondigler<sup>2</sup>, Holger Stammer<sup>3</sup>, Pontus Stiernä<sup>2</sup>, Claus Bachert<sup>✉4</sup>

<sup>1</sup>HNO-Praxis Puchheim, Puchheim, Germany;

<sup>2</sup>Bionorica SE, Neumarkt, Germany;

<sup>3</sup>Pharmalog Institute for Clinical Research GmbH, Ismaning, Germany;

<sup>4</sup>Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

## Abstract

**Aim.** The pooled efficacy data of two similar randomized placebo-controlled clinical trials were analyzed. Safety was evaluated on the basis of the individual trials.

**Materials and methods.** The efficacy analysis was based on 589 patients. Treatment was performed orally with either 3×160 mg BNO 1016 (n=294) or 3×1 tablet placebo (n=295) for 15 days. In both trials patients underwent five visits to the investigational sites. Symptoms were evaluated according to the EPOS 2012 guideline. Ultrasonography was used to confirm the diagnosis at onset of treatment and the remission of symptoms at the last visit. Efficacy was evaluated by the investigator as the mean major symptom score (MSS) at the end of treatment (visit 5, day 14). Patients reported symptoms and social/emotional consequences of rhinosinusitis using a quality of life questionnaire (SNOT-20 GAV).

**Results.** MSS improved during the treatment period by a mean of 10.02±1.61 score points to 2.47±2.55 for BNO 1016 and of 9.87±1.52 to 3.63±3.63 for placebo. Differences between treatment groups at end of therapy (1.16±3.14 score points; p<0.0001) and patient-assessed quality of life (p=0.0015) were statistically significant in favor of BNO 1016.

**Conclusion.** Daily intake of 480 mg of BNO 1016 for 15 days is an effective treatment in acute viral rhinosinusitis.

**Keywords:** Sinupret extract, major symptom score, MSS, Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20), EPOS 2012, ultrasonography

**For citation:** Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stiernä P, Bachert C. Herbal medicinal product Sinupret extract (BNO 1016) is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201314

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Бахерт Клаус – д-р мед. наук, проф., отд-ние оториноларингологии Университетской больницы Гента.  
E-mail: Claus.Bachen@UGent.be; ORCID: 0000-0003-4742-1665

✉ Claus Bachert – D. Sci. (Med.), Prof., Ghent University Hospital.  
E-mail: Claus.Bachen@UGent.be; ORCID: 0000-0003-4742-1665

## Введение

В последние годы понятие «риносинусит» используется для описания воспаления, которое возникает одновременно в носу и околоносовых пазухах. Риносинусит, как правило, затрагивает одну или несколько околоносовых пазух. Это может быть подтверждено с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) или затемнением пазух на рентгеновском снимке.

В соответствии с Европейским согласительным документом по риносинуситу и назальному полипозу 2012 г. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 – EPOS 2012) острый риносинусит (ОРС) кроме воспаления носовых и околоносовых пазух определяется двумя или более характерными симптомами: заложенностью носа или носовыми выделениями в сочетании с лицевой болью или давлением либо утратой/снижением обоняния [1]. Могут иметь место и дополнительные симптомы, такие как лихорадка, усталость или головная боль.

Острый ринит – первая стадия развития риносинусита. Грань между острым и хроническим риносинуситом в основном определяется продолжительностью заболевания, а не специфическими симптомами. В соответствии с определениями в EPOS 2012 ОРС полностью, без остаточных симптомов, вылечивается через 12 нед, тогда как при хроническом риносинусите после этого периода один или несколько симптомов остаются. Острый вирусный риносинусит длится менее 10 дней, а острый поствирусный риносинусит через 10 дней сохраняется. В последнем случае часто наблюдается картина двухфазного течения с сохранением или ухудшением симптомов к концу 10-дневного периода.

Основная причина ОРС – это главным образом ряд вирусов (риновирусы, вирусы парагриппа 1 и 2-го типа, коронавирус и вирусы гриппа), все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и нейтрофилов [2]. Подобный тип реакции встречается при бактериальной инфекции. Таким образом, ОРС без труда можно ошибочно диагностировать как бактериальную инфекцию и, следовательно, лечить антибиотиками, которые на этой стадии болезни не способствуют выздоровлению.

ОРС является самым распространенным инфекционным заболеванием и оказывает огромное социально-экономическое воздействие на общество помимо индивидуального дискомфорта со снижением качества жизни пациента [3]. Стратегиями лечения служат снижение тяжести симптомов, минимизация продолжительности заболевания и предотвращение осложнений, а также дальнейшего развития заболевания в хроническую форму.

В последние годы предложен новый способ лечения ОРС – фитотерапевтические препараты [4–6]. Синупрет экстракт (растительный экстракт BNO 1016), «Бионорика SE», Ноймаркт, Германия, – это новый препарат на основе сухого экстракта фиксированной комбинации из пяти растительных компонентов, содержащих корень горечавки (*Gentiana radix*), цветки первоцвета (*Primula flos*), траву щавеля (*Rumicis herba*), цветки бузины черной (*Sambuci flos*) и траву вербены (*Verbena herba*) в соотношении 1:3:3:3:3. Этот препарат является стандартизированным высокодозированным продуктом для лечения ОРС. Фармакологические исследования *in vitro* и на животных моделях показали, что BNO 1016 обладает противомикробным

и противовирусным эффектами, включая секретолитическую и противовоспалительную активность [6]. Предыдущая фаза IIb/III исследования документально зафиксировала позитивную эффективность и безопасность BNO 1016 при суточной дозе 160 мг (прием трижды в день) в течение 15 дней [7]. Это доказано в последующей, подтверждающей III фазе клинического исследования [8].

Для подтверждения наблюдаемого эффекта лечения у большего числа пациентов в ходе настоящей оценки объединены данные фаз IIb/III (код ARhiSi-1) и III (код ARhiSi-2). В исследовании участвовали 589 пациентов, у которых сравнивали эффективность 480 мг BNO 1016 в день (3×160 мг) с плацебо при лечении ОРС.

## Материалы и методы

### Пациенты

Для изучения объединенных данных применяли критерии включения в исследование ARhiSi-2. Для анализа привлекали взрослых амбулаторных пациентов обоих полов в возрасте  $\geq 18$  и  $\leq 75$  лет с клиническим диагнозом ОРС (код J01.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), подтвержденным у всех пациентов УЗИ верхнечелюстных пазух. ОРС определялся по внезапному появлению по крайней мере трех основных симптомов (насморк/выделения из передних отделов носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль/ощущение тяжести). В исследование включались пациенты, у которых симптомы длились 3 дня или менее. Все пациенты имели проверенное исследованием значение по шкале выраженности основного симптома (major symptom score – MSS)  $\geq 8$  и  $\leq 12$  баллов (из максимальных 15 баллов). Кроме того, отмечались заложенность носа и легкая/умеренная лицевая боль/ощущение тяжести ( $\geq 1$  и  $\leq 2$  баллов). Наличие лицевой боли снизили до умеренной, чтобы ограничить включение пациентов только с неосложненным ОРС.

Из исследования исключены пациенты, которых лечили кортикостероидами или антибиотиками (локально или систематически) в течение 4 нед перед 1-м визитом к специалисту («визит включения»). Кроме того, в исследование не включали больных, принимавших лекарства от обычных симптомов простуды, иммуномодулирующие препараты (за 7 дней до включения), беременных или кормящих грудью женщин и людей с тяжелыми заболеваниями почек или печени, тяжелыми соматическими или неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями.

### Дизайн

Анализ базируется на двух одинаковых проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых исследованиях с параллельными группами, проведенных в 2009–2010 гг. в 37 центрах (16 специалистов по оториноларингологии, 21 специалист по внутренним болезням и врачи общего профиля) по всей Германии. При 1-м визите в нулевой день в исследование включили амбулаторных пациентов, страдающих от ОРС, рандомизировали на группы и попросили подписать согласие на исследование. Лечение проводили при помощи назначения 3×160 мг BNO 1016 или 1 таблетки плацебо 3 раза в день в течение 15 дней. Распределение лечения

**Юнд Райнер** – д-р мед. наук, врач-оториноларинголог клиники “HNO-Praxis Puchheim”

**Мондиглер Мартин** – «Бионорика SE»

**Штаммер Хольгер** – ген. дир., рук. отд. управления данными/биометрии Фармакологического института клинических исследований

**Стиерна Понтус** – д-р мед. наук, науч. консультант «Бионорика SE»

**Rainer Jund** – D. Sci. (Med.), HNO-Praxis Puchheim

**Martin Mondigler** – Bionorica SE

**Holger Stammer** – CEO, Head of Data Management/Biometrics Department, Pharmed Institute for Clinical Research GmbH

**Pontus Stiernä** – D. Sci. (Med.), Bionorica SE

в обоих исследованиях провели в соотношении 1:1. Ни участники, ни специалисты не знали, какой препарат используется, поскольку лечение проводилось двойным слепым методом.

В ходе лечения пациенты фиксировали свои симптомы ежедневно. При каждом визите больного в центр исследования (дни 3, 7, 10 и 14-й; визиты 2, 3, 4 и 5-й соответственно) специалист оценивал пять симптомов MSS и ответ на лечение. Кроме того, во время визитов пациенты заполняли анкету – шкалу качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (Sino-Nasal Outcomes Test, German Adapted Version – SNOT-20 GAV) [9].

УЗИ околоносовых пазух проводили в ходе обоих исследований при 1-м визите, чтобы подтвердить диагноз. УЗИ в конце лечения (визит 5) проводили лишь во втором исследовании.

Исследования были одобрены немецким регуляторным органом и получили положительное заключение от комитета по этике; структура исследований соответствует Хельсинкской декларации и согласованному трехстороннему руководству по надлежащей клинической практике (CPMP/ICH/135/95).

### Анализ эффективности

**Критерии эффективности.** Все анализы эффективности базируются на объединенных данных испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2 (раздел «Статистические анализы»).

Первичной конечной точкой анализируемой совокупности стало среднее значение MSS при визите 5 [день 14, популяция для полного анализа (full analysis set – FAS) и протокольная популяция (per-protocol population – PP)]. Кроме того, анализировали одиночные симптомы по MSS при визите 5, день 14 (FAS и PP). Более того, для FAS и PP провели анализ общей суммы показателей по анкете SNOT-20 при визите 3 (день 7) и 5 (день 14). Дополнительно исследователь классифицировал (FAS и PP) пациентов с лечебным эффектом по 4-балльной оценочной шкале во время 2 (день 3), 3 (день 7), 4 (день 10) и 5-го (день 14) визитов.

**Оценка тяжести симптомов.** Исследователи оценивали тяжесть каждого из пяти симптомов по MSS при каждом визите, используя 4-балльную оценочную шкалу повышающейся тяжести (0 – нет/не присутствует; 1 – незначительный; 2 – умеренный; 3 – тяжелый). Параметры боли и стекания слизи по задней стенке глотки оценивали в соответствии с описаниями пациентов.

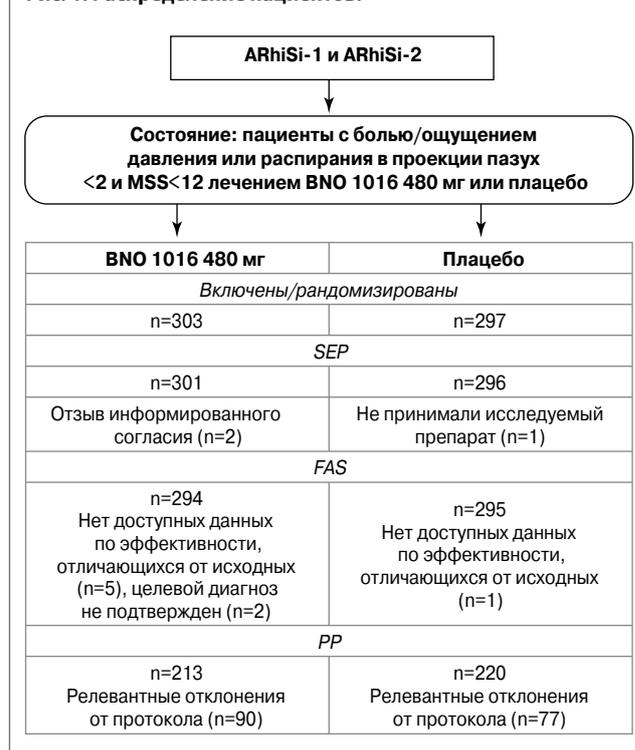
MSS объединяет пять наиболее важных симптомов риносинусита, указанных в экспертных клинических рекомендациях (насморк/выделения из передних отделов носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль/ощущение тяжести). Эту шкалу использовали в качестве основного критерия эффективности в нескольких клинических исследованиях [10–12]. Значения MSS рассчитывали как сумму пяти оценок каждого из симптомов.

**Оценка пациентов с лечебным эффектом и без него.** Исследователь оценивал общий ответ на лечение при каждом визите, используя 4-балльную оценочную шкалу (0 – симптомы исчезли/излечены; 1 – симптомы облегчены по сравнению с визитом 1; 2 – симптомы не изменились по сравнению с визитом 1; 3 – симптомы ухудшились по сравнению с визитом 1). Излеченных пациентов или тех, которые сообщили, что их симптомы облегчены (оценка 0 баллов и 1 балл), классифицировали как пациентов с лечебным эффектом, тогда как пациентов с неизменившимися или ухудшенными симптомами (оценка 2 и 3 балла) считали пациентами без лечебного эффекта.

### Статистические анализы

**Общее определение популяции.** В комбинированный анализ включены лишь группы лечения плацебо и BNO 1016

Рис. 1. Распределение пациентов.



480 мг из испытания ARhiSi-1: когда для такого анализа применили критерии включения и исключения в ARhiSi-2, при включении в ARhiSi-1 пациенты с лицевой болью/тяжестью больше 2 или значением MSS>12 или MSS<8 исключались из подлежащих анализу совокупностей, поскольку это было нарушением критерия включения в ARhiSi-2. Распределение пациентов по разным совокупностям проведено с учетом правил встреч для рассмотрения данных слепого метода соответствующих испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2.

**Совокупности данных, подлежащие анализу, и обращение с пропущенными данными.** Анализы эффективности проводили в основном на FAS, которая включает данные для всех рандомизированных пациентов с ОРС, получивших как минимум одну дозу препарата (используемого в исследовании) и как минимум одну оценку эффективности. PP включает всех рандомизированных пациентов из FAS, за исключением тех, у кого были крупные протокольные нарушения. Для оценки безопасности объединения данных не проводили. Вместо этого для описания результатов безопасности использовали выборку каждого испытания, подлежащую оценке безопасности (safety evaluable population – SEP). Здесь исходные данные использовались для подстановки отсутствующих значений в случае раннего отсева пациентов из-за недостаточной эффективности анализа на FAS. Как правило, при отсутствии значений в случае выздоровления пациентов и прекращения их участия в исследовании последнее документированное значение каждой конечной точки эффективности использовали для подстановки соответствующих «пропавших» значений по всем следующим визитам, которые не были выполнены (перенос данных последнего наблюдения вперед).

Если пациент выбыл из исследования по причинам, связанным с исследуемым препаратом, например неожиданное ухудшение симптомов заболевания/состояния во время исследования или недостаточная эффективность, исследователь использовал худшую категорию для глобальной оценки эффективности.

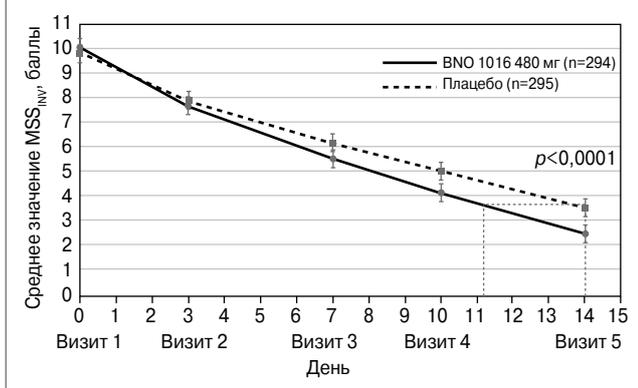
В случае отсутствия значения для расчета симптома по шкале SNOT-20 использовали худшую категорию, если пропущено не более двух значений, в противном случае значение не учитывалось.

Таблица 1. MSS от визита 1 (день 1) до визита 5 (день 14): FAS и PP

Значение MSS при визите		FAS		PP	
		BNO 1016 480 мг (n=294)	Плацебо (n=295)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=220)
Визит 1 (нулевой день)	Среднее (SD)	10,02 (1,61)	9,87 (1,52)	9,70 (1,28)	9,65 (1,27)
Визит 2 (день 3)	Среднее (SD)	7,71 (2,40)	7,86 (2,71)	7,50 (2,11)	7,78 (2,53)
Визит 3 (день 7)	Среднее (SD)	5,54 (2,74)	6,15 (3,13)	5,15 (2,45)	6,14 (3,06)
Визит 4 (день 10)	Среднее (SD)	4,11 (2,66)	5,05 (3,44)	3,77 (2,32)	4,93 (3,42)
Визит 5 (день 14)*†	Среднее (SD)	2,47 (2,55)	3,63 (3,63)	2,06 (2,31)	3,76 (3,76)
<i>p</i> *†		<0,0001		<0,0001	
Разница [плацебо – BNO 1016 480 мг] (SD)		1,17 (3,14)		1,70 (3,13)	

Примечание. SD – стандартное отклонение. Здесь и далее в табл. 2: \*односторонний, α=0,025; †ANCOVA.

Рис. 2. ARhiSi-комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: среднее значение MSS<sub>INV</sub> ± 1,96 × стандартную ошибку среднего значения с 1 до 14-го дня (FAS, n=589).



**Статистические методы**

Все данные анализировали с помощью компьютерной системы статистического анализа (SAS), версия 9. Поскольку большинство статистических тестов были односторонними, значения  $p \leq 0,025$  указывают на статистический уровень значимости. Если не указано иное, отклонения обозначены как стандартная ошибка среднего значения.

Все анализы эффективности проведены с совокупностью объединенных данных (раздел «Статистические анализы»). При анализе объединенных данных первичную конечную точку исследования ARhiSi-2 оценивали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA).

Разница в один балл значения MSS между группами лечения считалась (по аналогии с ARhiSi-2) клинически значимой.

Все вторичные конечные точки проанализированы в режиме эксперимента. Категориальные переменные тестировали с помощью критерия  $\chi^2$ . Непрерывные данные анализировали с помощью теста ANCOVA аналогично первичной конечной точке либо с помощью критерия Кокрана–Мантеля–Гензеля. Исходные значения сравнивали между группами лечения и проверяли с помощью теста Манна–Уитни–Вилкоксона (непрерывные переменные) или критерия  $\chi^2$  (категориальный тест).

**Результаты**

**Распределение пациентов**

Распределение пациентов показано на рис. 1. Группу лечения BNO 1016 в общей сложности составили 303 пациента, группу плацебо – 297 пациентов (в совокупности объединенных данных). Кроме того, из 600 рандомизированных пациентов 589 рассмотрены в пределах FAS: 294 (97%) – в группе BNO 1016 и 295 (98,2%) – в группе плацебо. Критериям включения в PP соответствовали 213 (70,3%) пациентов в группе BNO 1016 и 220 (74,1%) – в группе плацебо.

Таблица 2. Одиночные симптомы MSS при визите 5 (день 14): FAS и PP

Одиночный симптом MSS при визите 5 (день 14)	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO 1016 480 мг (n=294)	Плацебо (n=295)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=220)
Насморк	0,62 (0,65) $p < 0,0001^{*†}$	0,86 (0,82)	0,56 (0,63) $p < 0,0001^{*†}$	0,87 (0,85)
Стекание слизи по задней стенке глотки	0,53 (0,71) $p < 0,0001^{*†}$	0,79 (0,85)	0,43 (0,65) $p < 0,0001^{*†}$	0,80 (0,87)
Заложенность носа	0,71 (0,80) $p = 0,0028^{*†}$	0,91 (0,95)	0,61 (0,75) $p = 0,0001^{*†}$	0,93 (0,95)
Головная боль	0,31 (0,62) $p < 0,0001^{*†}$	0,57 (0,85)	0,23 (0,55) $p < 0,0001^{*†}$	0,61 (0,88)
Лицевая боль	0,31 (0,64) $p = 0,0003^{*†}$	0,51 (0,82)	0,23 (0,58) $p < 0,0001^{*†}$	0,56 (0,87)

Таблица 3. Ответ (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14): FAS и PP

Ответ на лечение	FAS		PP	
	BNO 1016 480 мг (n=294)	Плацебо (n=295)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=220)
Визит 2 (день 3)	57,8% $p = 0,5455^{*†}$	55,6%	60,6% $p = 0,3243^{*†}$	55,9%
Визит 3 (день 7)	86,1% $p = 0,0076^{*†}$	78,0%	89,7% $p = 0,0002^{*†}$	76,4%
Визит 4 (день 10)	90,8% $p = 0,0002^{*†}$	80,7%	95,8% $p < 0,0001^{*†}$	80,5%
Визит 5 (день 14)	93,2% $p = 0,0016^{*†}$	85,1%	94,8% $p = 0,0002^{*†}$	83,6%

\*Двусторонний, α=0,05; †тест Кокрана–Мантеля–Гензеля.

**Результаты изучения эффективности**

Продолжительность исследования и соблюдение режима лечения. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 29 дней для обеих групп, с диапазоном 3–57 дней для группы BNO 1016 и 3–86 дней для группы плацебо. С учетом количества таблеток процент соблюдения режима лечения составил 99,7% в группе BNO 1016 и 100,2% в группе плацебо.

Шкала выраженности основного симптома. Исходные данные (среднее значение MSS) при включении не имели статистических различий между двумя группами лечения (табл. 1). Значение MSS постепенно улучшалось в обеих группах в течение 15-дневного периода лечения в среднем с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 балла для BNO 1016 и с 9,87±1,52 до

Таблица 4. SNOT-20: итоговая сумма баллов от визита 3 (день 7) до визита 5 (день 14) [FAS]

	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO 1016 480 мг (n=288)	Плацебо (n=291)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=218)
Визит 1 (нулевой день), визит включения	41,24 (13,32)	41,24 (13,52)	40,87 (12,22)	40,06 (12,15)
Визит 3 (день 7)	24,55 (14,71)	27,00 (15,11) <sup>†</sup>	23,09 (13,66)	26,84 (14,67)
Визит 5 (день 14)	12,49 (13,78)	16,41 (16,43)	10,47 (12,10)	16,11 (15,99)
p* <sup>†</sup>	0,0015		<0,0001	

\*Односторонний, α=0,025; <sup>†</sup>повторные измерения – ANCOVA; <sup>‡</sup>два расчета по SNOT-20 не были оценены.

3,63±3,63 балла в группе плацебо (табл. 1, рис. 2). Разница между группами лечения при визите 5 была статистически значимой в пользу продукта BNO 1016 (FAS,  $p < 0,0001$ ).

Очевидная разница в значениях MSS между двумя группами уже была явной при визите 4 (день 10), что указывает на более быстрое восстановление в группе BNO 1016 – разница в 0,94 балла, со средними значениями 4,11 балла против 5,05 балла. При визите 5 (день 14) значения составили 2,47±2,55 (BNO 1016) и 3,63±3,63 (плацебо) балла соответственно – разница в 1,16±3,14 балла. При переводе этих значений в состояние испытуемых получается почти 3-дневное ускорение их восстановления с BNO 1016 (11 и 14-й день соответственно). Разница между группами лечения в конце терапии при анализе PP составила 1,70±3,13 балла ( $p < 0,0001$ ). Это означает ускоренную на 4 дня нормализацию состояния пациентов, получавших BNO 1016, в конце терапии (дни 10 и 14-й соответственно).

В табл. 2 показаны одиночные симптомы MSS при визите 5 (день 14). В FAS каждый индивидуальный симптом демонстрирует статистический уровень значимости в пользу BNO 1016 ( $p < 0,0001$ ).

**Ответ на лечение.** Абсолютные и относительные результаты лечения приведены в табл. 3. Статистически значимое улучшение (и для FAS, и для PP) в пользу BNO 1016 было видно уже в день 7 (визит 3). На рис. 3 приведен комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: ответ (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14).

**Измерения качества жизни.** Общее число баллов по SNOT-20 приведено в табл. 4. В конце лечения была очевидной высокозначимая разница в пользу BNO 1016 ( $p = 0,0015$ ).

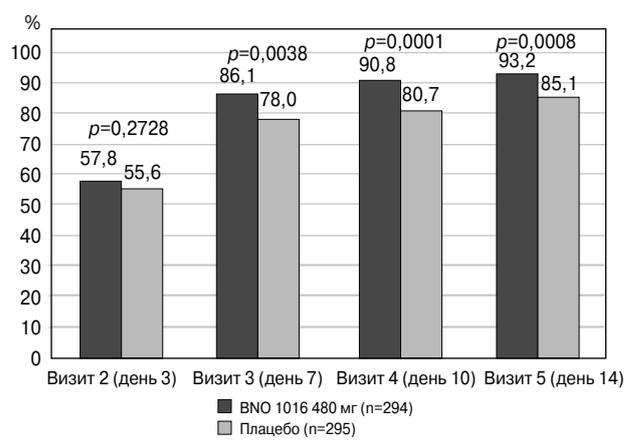
**Результаты по безопасности.** Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (НЯ) в ходе испытаний ARhiSi-1 или ARhiSi-2. В ходе ARhiSi-1 было всего 42 НЯ у 33 пациентов из SEP (n=450): 33 НЯ у 26 (8,7%) из 300 пациентов при лечении BNO 1016 (2 группы лечения BNO 1016 в суточной дозе 240 или 480 мг) и 9 НЯ у 7 (4,7%) из 150 пациентов при лечении плацебо.

При исследовании ARhiSi-2 было всего 53 НЯ у 46 пациентов из SEP (n=385): 21 НЯ у 19 (9,8%) из 194 пациентов при лечении BNO 1016 480 мг и 32 НЯ у 27 (14,1 %) из 191 пациента при лечении плацебо. Сообщалось, что большинство НЯ у пациентов, которых лечили BNO 1016, были небольшой/умеренной интенсивности.

## Обсуждение

Данный анализ свидетельствует об эффективности приема внутрь 480 мг (3×160 мг) растительного препарата BNO 1016. Эта новая концепция лечения болезни, которая протекает и заканчивается в определенный срок, ускоряет нормализацию симптомов по сравнению с плацебо и улуч-

Рис. 3. ARhiSi-комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: ответ (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14) [FAS, n=589].



шает качество жизни пациентов. Анализ PP превосходил результаты по FAS на протяжении всего исследования.

До сих пор наши знания о полезных эффектах растительных лекарственных средств при лечении ОРС были ограниченными. Фармакологические исследования растительного экстракта BNO 1011 показали его противовирусную активность [13], а также стимуляцию частоты биений ресничек респираторного эпителия in vitro путем активации форсколинстимулируемой секреции хлорида [14]. BNO 1011 – это активная фармацевтическая субстанция, из которой производится растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (растительный экстракт BNO 1016).

Недавно опубликован обзор о клинических свойствах BNO 101 (Синупрет) [препарат с теми же компонентами, что и BNO 1016, но с в 4 раза более низкой дозировкой и другой технологией производства], который при лечении демонстрирует благоприятный эффект [15]. Это растительное лекарственное средство оказывает существенные противовоспалительные эффекты, снижая экспрессию циклооксигеназы-2 и образование простагландина E<sub>2</sub> [16]. Таким образом, механизм действия препарата оправдывает свое терапевтическое применение при лечении синусита и других вирусных/микробных носовых инфекций, связанных с воспалением. Экспериментальные исследования Синупрета показывают снижение роста бактерий лишь после 4-дневного приема [6]. Другие растительные препараты, химический состав которых менее известен, по-видимому, также обладают некоторым противовоспалительным эффектом, например при хроническом синусите [17].

Несмотря на то что интраназальные кортикостероиды (применяемые отдельно или в комбинации с антибиотиками) в общем рекомендованы для лечения ОРС, необходимо дальнейшее документальное обоснование их клинического применения [11]. Недавний метаанализ эффективности кортикостероида мометазона для лечения ОРС показал, что у 10 из 11 пациентов симптомы были облегчены или устранены [18]. Для BNO 1016 было рассчитано (для объединенного набора данных) количество препарата, необходимое для лечения 10 пациентов. Таким образом, растительный препарат BNO 1016, по-видимому, столь же или даже более полезен, чем некоторые кортикостероиды, локально применяемые для лечения ОРС.

Применение MSS в нашем анализе проведено в соответствии с рекомендациями EPOS 2012, которые объединяют пять наиболее релевантных признаков ОРС и часто используются в качестве стандарта для первичных критериев эффективности в клинических исследованиях [1]. Кроме того, УЗИ подтвердило лечебный эффект [8]. Наш анализ

и исследование ARhiSi-2 по клинической эффективности BNO 1016 [8] были первыми строго контролируруемыми исследованиями (для оценки эффекта комбинированного растительного препарата с фиксированной дозой), отвечающими всем современным стандартам качества для проспективного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.

«Золотого стандарта» лечения ОРС не существует. Для лечения неосложненного ОРС антибиотики не показаны. Из-за большого количества разных вирусов, вызывающих ОРС, производство эффективной вакцины затруднено. Социально-экономические издержки этого заболевания чрезвычайно высоки, требуются значительные ресурсы здравоохранения, и все это приводит к потере производительности [3]. В среднем каждый взрослый подвержен заболеваниям верхних дыхательных путей от 2 до 5 раз в год. С этой точки зрения каждый способ лечения, который сокращает длительность болезни и улучшает качество жизни отдельных пациентов, выгоден как для общества, так и для каждого человека.

Поскольку количество серьезных НЯ при лечении BNO 1016, а также частота и интенсивность НЯ одинаковы для BNO 1016 и плацебо, можно сделать вывод, что BNO 1016 имеет аналогичный с плацебо профиль безопасности. Соответственно, у BNO 1016 благоприятное соотношение польза/риск.

### Заключение

Данный анализ доказывает результаты подтверждающей III фазы клинического исследования с препаратом BNO 1016. Анализ показал, что ежедневный прием 480 мг BNO 1016 в течение 2 нед является безопасным и эффективным методом лечения при неосложненных ОРС. Препарат обеспечивает быструю и клинически значимую

ремиссию симптомов и улучшает качество жизни по сравнению с плацебо.

**Раскрытие информации.** М. Мондиглер – нанятый сотрудник фирмы «Бионорика SE»; П. Стиерна и К. Бахерт действуют в качестве научных консультантов фирмы «Бионорика SE»; Х. Штаммер – управляющий директор контрактной исследовательской организации по клиническим исследованиям; Р. Юнд – исследователь-координатор многоцентровых клинических исследований согласно §40 Закона о лекарственных препаратах (Германия).

**Disclosure.** M. Mondigler is employed by Bionorica SE. P. Stierna and C. Bachert act as scientific consultants for Bionorica SE. H. Stammer is Managing Director of the contract research organisation in charge of operations of the clinical trials. R. Jund was coordinating investigator of the multicenter clinical trials according to §40 German Drug Law.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы благодарны фирме «Бионорика SE» (Ноймаркт, Германия) за финансовую поддержку.

**Funding source.** The authors thank Bionorica SE, Neumarkt, Germany, for financial support.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№NCT01146860). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee (№NCT01146860). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Благодарности.** Авторы благодарят исследователей из центров исследования за помощь в наборе и мониторинге пациентов согласно протоколу исследования и требованиям надлежащей клинической практики. Авторы также признательны пациентам за их участие и соблюдение протокола исследования. Управление проектом осуществлено независимой контрактной исследовательской организацией Pharmalog Institute for Clinical Research (Исманинг, Германия).

**Acknowledgments.** The authors thank the investigators at the study centers for recruiting and monitoring the patients in compliance with the study protocol and Good Clinical Practice. The authors are also grateful to the patients for their participation and compliance with the study protocol. The project and data management was conducted by the independent contract research organization Pharmalog Institute for Clinical Research, Ismaning, Germany.

## Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. DOI:10.4193/Rhino12.000
2. Masood A, Moumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med J*. 2007;83(980):402-8. DOI:10.1136/pgmj.2006.054767
3. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, et al. Allergic rhinitis and the common cold – high costs to society. *Allergy*. 2010;65(6):776-83. DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02269.x
4. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496-506. DOI:10.1016/j.otohns.2006.06.1254
5. Reden J, El-Hifnawi D, Zahnert T, Hummel T. The effect of herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2011;49(3):342-6. DOI:10.4193/Rhino10.151
6. Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound. *HNO*. 2005;53(Suppl. 1):S38-42. DOI:10.1007/s00106-005-1235-0
7. Bachert C, Mondigler M, Steindl H, et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosinusitis (ARhisi-1). 84th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, 2013.
8. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417-26. DOI:10.4193/Rhino12.015
9. Baumann I, Blumenstock G, De Maddalena H, et al. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Applied Version. *HNO*. 2007;55(1):42-7. DOI:10.1007/s00106-005-1347-6
10. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47(1):51-8.
11. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1289-95. DOI:10.1016/j.jaci.2005.08.044
12. Revicki DA, Margolis MK, Thompson CL, et al. Major symptom score utility index for patients with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(3):99-106. DOI:10.2500/ajra.2011.25.3575
13. Glatthar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret™ against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1-7. DOI:10.1016/j.phymed.2011.10.010
14. Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(6):439-43. DOI:10.2500/ajra.2012.26.3821
15. Meltzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78-87. DOI:10.1159/000091969
16. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret™ dry extracts exhibit anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715-20. DOI:10.1016/j.fitote.2012.02.008
17. Lee JS, Kim IS, Kim JH, et al. Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae) extract on Th2 immune response. *J Ethnopharmacol*. 2008;117(1):34-40. DOI:10.1016/j.jep.2008.01.013
18. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149.pub4

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Принципы лечения детей с патологией глоточной миндалины на фоне аллергического ринита (обзор литературы)

Ю.Е. Орлова✉, В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

В статье проводится обзор различных методов лечения детей с заболеваниями лимфоэпителиального кольца глотки на фоне аллергического ринита. Проведен анализ 35 научных работ, опубликованных в базах Scopus и PubMed. Оценка результатов исследований показала, что лечение больных с патологией лимфоидных структур глотки на фоне аллергического ринита должно быть комплексным и индивидуальным в каждом клиническом случае.

**Ключевые слова:** гипертрофия глоточной миндалины, аденоидит, аллергический ринит, аденотомия

**Для цитирования:** Орлова Ю.Е., Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А. Принципы лечения детей с патологией глоточной миндалины на фоне аллергического ринита (обзор литературы). Consilium Medicum. 2022;24(3):193–198. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201516

## REVIEW

# Treatment principles of children with pharyngeal tonsil pathology in the background of allergic rhinitis (literature review): A review

Yulya E. Orlova✉, Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

This article provides a review of different treatment for children with adenoids against a background of allergic rhinitis. An analysis of 35 papers published in Scopus and PubMed was carried out. Evaluation of the research results has shown that treatment of patients with pathology of lymphoid structures of the pharynx on the background of allergic rhinitis should be complex and individual in each clinical case.

**Keywords:** adenoid hypertrophy, adenoiditis, allergic rhinitis, adenotomy

**For citation:** Orlova UE, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA. Treatment principles of children with pharyngeal tonsil pathology in the background of allergic rhinitis (literature review): A review. Consilium Medicum. 2022;24(3):193–198. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201516

Начальная часть пищеварительного тракта между полостью рта и пищеводом представлена глоткой, которая в то же время является фрагментом дыхательных путей, соединяя полость носа с гортанью. Глотка обеспечивает продвижение пищи и проведение воздуха в нижерасположенные отделы организма, участвует в голосообразовании и формировании членораздельной речи, выполняет функцию защиты. Важная роль глотки в защитных механизмах обусловлена в значительной степени работой фарингеальных

лимфоэпителиальных структур, образующих так называемое кольцо Вальдейера–Пирогова. В составе последнего дифференцируют парные небные и трубные миндалины, непарные глоточную миндалину (ГМ) и язычную миндалину и гранулы лимфоидной ткани задней стенки глотки [1]. Лимфоидная ткань глотки входит в состав единой иммунной системы человека и в отличие от других периферических органов иммунитета является одновременно иммунным барьером и лимфоцитопоэтическим органом,

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Орлова Юлия Евгеньевна** – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: orlova.yulya.orlova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4616-8082

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

**Никифорова Галина Николаевна** – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gn\_nik\_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

**Шевчик Елена Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: elena.shevchik@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0051-3792

✉ **Yulya E. Orlova** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: orlova.yulya.orlova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4616-8082

**Valery M. Svistushkin** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7414-1293

**Galina N. Nikiforova** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn\_nik\_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

**Elena A. Shevchik** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: elena.shevchik@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0051-3792

создающим условия для постоянной трансэпителиальной миграции макрофагов и других антигенпрезентирующих клеток. Иммунологическая реактивность нашего организма обеспечивается благодаря активному участию лимфоэпителиального кольца в местных защитных процессах и развитию системного ответа, запущенного сенсибилизацией лимфоцитов миндалин. Функциями лимфоидной ткани глотки кроме лимфоэпителия являются образование антител и секреторных иммуноглобулинов (Ig), регуляция процессов миграции фагоцитов, экзоцитоза и фагоцитоза, выработка дефензинов, лактоферрина, протеолитических ферментов, лизоцима и некоторые другие. По мнению ряда авторов, гипертрофия структур кольца Вальдейера–Пирогова свидетельствует о недостаточности их функции по обеспечению условий для антигенпрезентации и, вероятно, является признаком иммунодефицита [2].

При рождении у человека миндалины недостаточно развиты и функционально малоактивны. Формирование лимфоидных структур происходит в ответ на колонизацию респираторного тракта ребенка микроорганизмами. Затем в течение жизни лимфоэпителиальные структуры глотки инволюционируют, лимфоидная ткань заменяется на соединительную. Обычно данные изменения начинаются в подростковом возрасте и продолжают достаточно долго.

Наиболее быстро у детей развивается ГМ. Особенно интенсивно этот процесс протекает в возрасте 1,5–3 лет, что обусловлено значительной частотой контактов ребенка с различными микроорганизмами, при этом наблюдается физиологическая гиперплазия ГМ. По данным разных авторов, «пик зрелости» ГМ отмечается в возрасте 5–7 лет, после чего происходит ее возрастная инволюция [3]. После контакта с тем или иным патогеном в ГМ формируются отдельные клоны плазматических клеток, которые затем распространяются в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух, где синтезируют соответствующий секреторный IgA. При появлении нового патогена вышеуказанные процессы повторяются. После удаления ГМ этот сложный механизм практически не работает, что может способствовать формированию у ребенка хронической патологии дыхательных путей [2].

ГМ расположена в области заднего свода носоглотки, но может заполнять весь ее купол, а также распространяться к боковым стенкам в область глоточных устьев слуховых труб. В норме ГМ не доходит до верхнего края сошника и хоан, ее патологическая гипертрофия (разрастание) определяется как аденоиды. В России используют классификацию ГМ, предложенную А.Г. Лихачевым. Согласно данной классификации в зависимости от степени обструкции просвета хоан различают следующие степени гипертрофии аденоидов:

- 1-я степень – аденоидные вегетации закрывают 1/3 сошника;
- 2-я степень – аденоидные вегетации закрывают 2/3 сошника;
- 3-я степень – хоаны закрыты полностью [4].

Хронический аденоидит (ХА) – полиэтиологичное заболевание с длительностью течения более 12 нед, в основе которого лежит нарушение физиологических иммунных процессов ГМ. ХА до настоящего времени сохраняет одну из лидирующих позиций среди инфекционно-воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей у детей в возрасте до 10 лет. Этиологическими факторами развития ХА являются нарушение аэрации носоглотки, антенатальные и перинатальные факторы, высокая антигенная нагрузка, неблагоприятная экологическая обстановка, иммунодефицитные состояния и врожденные заболевания, сопровождающиеся снижением неспецифического иммунитета, неблагоприятный аллергологический анамнез [5, 6]. Морфологические изменения лимфоидной ткани носоглотки формируются вследствие нарушения регенеративных про-

цессов при длительном антигенном вирусном и бактериальном воздействиях, которые способствуют персистирующей микробной колонизации и приводят к увеличению инфильтрации лимфоцитами и макрофагами аденоидных вегетаций с формированием переходного типа поверхностного эпителия.

ХА, сопровождающимся гипертрофией аденоидов, страдают 70–75% детей в возрасте от 3 до 10 лет [5, 7].

Хронические заболевания верхних отделов дыхательных путей часто являются коморбидными. У многих пациентов имеет место сочетание ХА и хронического ринита, в том числе аллергического [8].

Аллергический ринит (АР) – достаточно распространенное хроническое заболевание респираторного тракта. По данным Всемирной организации здравоохранения, АР страдают более 40% населения земного шара. Согласно данным ARIA 2010 г. пересмотра АР страдает от 10 до 20% населения [1]. Симптомы АР, по данным исследования ISAAC, отмечались в среднем у 31,7% детей 6–7 лет и у 14,6% детей 13–14 лет. В России показатель распространенности АР у детей составил 11,7%. Отмечается увеличение распространенности АР, особенно в развитых странах [9]. АР у детей на фоне гипертрофии ГМ, по данным научных исследований, имеет место у детей дошкольного и младшего школьного возраста в 45–55% случаев [10]. Научные прогнозы свидетельствуют о дальнейшем сохранении тенденции к росту уровня аллергических заболеваний в человеческой популяции, в том числе в детском возрасте [11]. Аллергическое воспаление ГМ и ее последующая гиперплазия значительно усугубляют назальную обструкцию. Проведенные исследования по изучению микробиоценоза слизистой оболочки полости носа у пациентов с АР показывают, что при ее колонизации *Staphylococcus aureus* и грибами рода *Candida albicans* повышается риск развития вторичной иммунной недостаточности и осложненного течения АР. Грибы рода *Candida* оказывают повреждающее действие на слизистую оболочку полости носа, усиливая выработку медиаторов воспаления, и поддерживают хроническое аллергическое и инфекционное воспаление [8, 12].

Вопросы тактики ведения детей с патологией ГМ на фоне АР и определения показаний к хирургическому лечению до настоящего времени остаются открытыми.

**Цель обзора** – анализ эффективности консервативного и комплексного (сочетание хирургического и консервативного) лечения детей с патологией ГМ и АР.

## Материалы и методы

Мы провели анализ 35 научных публикаций, размещенных в базах PubMed и Scopus за последние 10 лет.

## Результаты

Данные научных исследований показывают, что ряд внешних и внутренних факторов может приводить к различным нарушениям в иммунной системе человека. Избыточная антигенная нагрузка приводит к компенсаторному увеличению лимфоидной ткани глотки у детей с последующим развитием лимфаденопатии. Данный процесс обусловлен угнетением механизма апоптоза лимфоцитов вирусами, имеющими к ним тропность, а именно аденовирусами, респираторно-синцитиальными, герпес-вирусами 4-го типа, вирусом Эпштейна–Барр, атипичными микроорганизмами и другими патогенами, конституциональной предрасположенностью к лимфопролиферативным процессам, что ведет к воспалительным и гиперпластическим изменениям лимфоидной ткани глотки, в частности – к ХА [6].

Согласно последним сведениям роль грибковой микрофлоры в развитии хронической патологии носоглотки не подтверждена. Регулярный заброс кислого химуса в носоглотку при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни приводит к нарушению работы механизмов местного им-

минитета (в первую очередь мукоцилиарной системы), что создает благоприятные условия для колонизации и роста патогенной бактериальной микрофлоры. У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью частота высевания *S. aureus* с поверхности ГМ находится на уровне 70–75%. Основными патогенами, обуславливающими патологический процесс при ХА, большинство авторов считают *Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella Catarrhalis*, *S. aureus*. При этом показатели значительно отличаются. S. Torretta и соавт. (2019 г.) в 50% случаев обнаружили *Str. Pneumoniae*, *H. influenzae* – в 66,7% [13], I. Brook и соавт. (2000 г.) – *H. influenzae* – в 64,4%, *M. catarrhalis* – в 35,6% и *S. aureus* – в 33,3% случаев; *S. aureus* – от 50 до 75% в зависимости от сопутствующей патологии, *H. Influenza* – 3,3–66,7%, *M. catarrhalis* – 6,7–35,6%, *Str. Pneumoniae* – 3,3% случаев.

По данным авторов, наиболее часто обнаруживаемыми ассоциациями микроорганизмов в носоглотке являются следующие: *H. influenzae* + риновирус – у 8 (7,8%), *S. pneumoniae* + аденовирус – у 5 (4,9%), *S. pneumoniae* + риновирус – у 3 (2,68%), *S. pneumoniae* + вирус парагриппа 1-го типа – у 3 (2,68%) пациентов, у 8 (7,8%) пациентов *S. pneumoniae* был единственным возбудителем заболевания, а у 13 (12,7%) – в сочетании с различными вирусами: аденовирусом – 5 (4,9%), риновирусом – 3 (2,68%), вирусом парагриппа 1-го типа – 3 (2,68%) [14–16].

Наиболее значимыми этиологическими факторами формирования ХА являются плохая экология, нарушение аэрации носоглотки, иммунодефицитные состояния и врожденные заболевания, сопровождающиеся нарушением иммунитета, негативный аллергологический анамнез [7, 15, 17].

АР среди всех атопических заболеваний является самым значимым фактором риска в развитии гиперплазии лимфоидной ткани.

АР – хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE-опосредованное воспаление, обусловленное воздействием различных аллергенов и проявляющееся комплексом симптомов в виде ринореи, заложенности носа, чиханья и зуда в носовой полости. АР нередко протекает с риносинуситом, аденоидитом, средним отитом и другими заболеваниями верхних отделов дыхательных путей и сочетается с другой аллергической патологией [13, 18]. Наличие АР и ХА у ребенка может быть ведущей причиной развития синдрома обструктивного апноэ сна и ортодонтических изменений [19].

По мнению ряда оториноларингологов, данную проблему при гипертрофии ГМ решает хирургическое лечение – аденоотомия [20]. Аденоотомия является одним из наиболее частых хирургических вмешательств, выполняемых в детской оториноларингологии; данная операция способна довольно быстро решить проблему затруднения носового дыхания, а также восстановления дренажа естественных соустьев риносинусотубарной области, способствует уменьшению обсемененности ГМ.

Показаниями к аденоотомии по поводу гипертрофии ГМ являются:

- синдром обструктивного апноэ сна;
- наличие анамнестических и клинических признаков часто повторяющихся или регулярных эпизодов обструктивных нарушений сна (храп, дневная сонливость и вялость ребенка);
- персистирующее течение экссудативного среднего отита (отсутствие разрешения симптомов заболевания в течение 3 мес), не поддающегося консервативному лечению и подтвержденного данными тимпанометрии;
- рецидивирующее течение (3 и более эпизодов за последние 6 мес или 4 и более за последние 12 мес) острых средних отитов и/или острых синуситов при исключении других причин (в первую очередь иммунодефицитов) и неэффективности медикаментозной профилактики;

- стойкое затруднение носового дыхания (при отсутствии других причин назальной обструкции), сопровождающееся снижением качества жизни ребенка (нарушение сна или учебной деятельности у подростков) или приводящее к деформации лицевого скелета (по данным цефалометрического исследования и заключения врача-ортодонта или врача – челюстно-лицевого хирурга);

- хронический синусит, сопровождающийся выраженными клиническими проявлениями и/или частыми обострениями со значительным снижением качества жизни ребенка при неэффективности 1–2 курсов консервативного лечения;

- заключение специалистов о необходимости проведения аденоотомии как этапа лечения сопутствующей патологии (например, заключение кардиохирургов о необходимости проведения аденоотомии как этапа подготовки пациента к проведению кардиохирургического вмешательства) [3].

По данным литературы, рецидивы аденоидов наблюдаются в 9–65% случаев и развиваются под действием тех же факторов, которые изначально вызывают гипертрофию аденоидной ткани. Некоторые зарубежные ученые обнаружили неудачные результаты аденоотомии при ХА и риносинусите у 55 детей из 121. Чаще это были дети до 7 лет и с бронхиальной астмой в анамнезе. P. Mattila сообщила об эффективности плановой аденоотомии у детей [21]. Комплексное лечение, включающее местные антибактериальные средства и применение назальных стероидов, в ряде случаев позволяет добиться стойкой ремиссии у больных, страдающих сочетанной патологией гипертрофии аденоидов/ХА и АР, а также бронхиальной астмой [7, 22].

Исследования российских ученых показали значимость ГМ для развития детского организма, ряд исследователей высказали мнение в пользу частичной аденоотомии, сохранения ГМ, аргументируя свою точку зрения указанием, что аденоидные вегетации – иммунокомпетентный орган для индукции мукозального и системного иммунного ответа. Кроме этого, после аденоотомии имеется риск развития викарной гиперплазии лимфоидной ткани трубных миндалин, что приводит к усугублению клиники экссудативных, адгезивных отитов. Рецидивы гипертрофии аденоидов имеют от 2–10 до 40–75% детей, они развиваются под действием тех же факторов, которые вызывают ХА. Хирургическое лечение аденоидных вегетаций, выполненное по показаниям, не влияет отрицательно на механизм иммунной защиты и имеет высокую эффективность в отношении качества жизни детей [23, 24].

Консервативное лечение включает медикаментозные и немедикаментозные методы воздействия на ХА.

Согласно клиническим рекомендациям «Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин», утвержденным Минздравом России от 01.09.2021, консервативное лечение включает ирригационно-элиминационную терапию, топическую антибактериальную терапию, муколитическую терапию, местную глюкокортикостероидную (ГКС) терапию [3]. Данные терапевтические направления описаны и в зарубежной литературе [25].

Ирригационно-элиминационная терапия направлена на уменьшение выраженности симптомов аденоидита. Регулярное применение изотонических и гипертонических растворов стерильной морской воды не позволяет прогрессировать дисбиотическим изменениям и препятствует росту патогенов, а также улучшает мукоцилиарный клиренс и реологические свойства назальной слизи. Гиперосмолярные солевые растворы снижают назальную обструкцию за счет выраженного противоотечного эффекта. Такое же действие оказывают изотонические и гипертонические растворы стерильной морской воды при лечении АР [9, 12, 26–28].

Одной из возможных причин патологии лимфоэпителиального глоточного кольца является микробная обсемененность. Микробиологическая картина на фоне патологии ГМ довольно разнообразна, но, какие конкретно возбудители являются основополагающими в развитии гипертрофии ГМ/ХА, до конца не выяснено. Важную роль в формировании ХА играют микробные биопленки. Биопленки – это сообщества, образованные родственными и неродственными микроорганизмами, ограниченными от внешней среды дополнительными оболочками, внутри которых клетки имеют специализацию и контактируют между собой.

Бактериальные пленки были обнаружены у большого количества пациентов с гипертрофией аденоидов на поверхности удаленной ткани [29].

На фоне ирригационно-элиминационной терапии у детей с аденоидитом создаются условия для применения местных антибактериальных средств с целью подавления патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [30, 31]. Применение назальных спреев с этиотропными компонентами позволяет достичь эрадикации инфекционных агентов. Использование местной антибактериальной терапии в комплексном лечении аденоидита у детей повышает эффективность и комплаентность лечения [32, 33].

С целью уменьшения выраженности постназального затека в терапии ХА у детей применяют муколитические препараты с доминирующим мукоурегилирующим действием [33].

Интраназальные топические ГКС, а именно мометазона фураат, показаны в лечении ХА/ГА на фоне АР согласно Клиническим рекомендациям «Гипертрофия небных миндалин», утвержденным Минздравом России от 01.09.2021. Данный препарат способен уменьшить воспалительный процесс, уменьшить объем ткани аденоидных вегетаций у детей с АР, что является основным показанием для назначения интраназальных ГКС [28]. В зарубежной литературе имеется клинический опыт эндоназального применения мометазона фураата с целью уменьшения размера ГМ. После проведенного курса лечения (1 мес) у 70,4% пациентов размер аденоидных вегетаций уменьшился, что позволило отказаться от хирургического вмешательства [34].

Таким образом, результаты исследований последних десятилетий, выполненные российскими и зарубежными клиницистами в области патогенеза, этиологии, клинической картины и методов лечения детей с ХА/ГА, в том числе на фоне АР, оставляют вопросы рациональной тактики ведения таких пациентов во многом открытыми. Необходимость дальнейшего изучения целесообразности и эффективности использования того или иного способа и метода лечения детей с патологией ГМ на фоне АР не вызывает сомнений.

В заключение можно сделать вывод, что адекватное ведение детей с хроническим аденоидитом и АР является актуальной проблемой современной клинической оториноларингологии и аллергологии. Не вызывает сомнения, что лечение таких пациентов должно быть комплексным и индивидуальным. Необходимы дальнейшие исследования данной проблемы с целью оптимизации лечебной тактики.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Brambilla I, Pusateri A, Pagella F, et al. Adenoids in children: Advances in immunology, diagnosis, and surgery. *Clin Anat*. 2014;27(3):346-52.
- Бизунков А.Б. Почему дети часто болеют, или Горькие размышления об аденоидах и аденоитомии. *Медицинские новости*. 2007;2(2):26-32 [Bizunkov AB. Pochemu deti chasto boleiut, ili Gor'kie razmyshleniia ob adenoidakh i adenotomii. *Meditsinskie novosti*. 2007;2(2):26-32 (in Russian)].
- Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. Клинические рекомендации от 01.09.2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662>. Ссылка активна на 02.02.2022 [Gipertrofia adenoidov. Gipertrofia nebnnykh mindalin. Klinicheskie rekomendatsii ot 01.09.2021. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662>. Accessed: 02.02.2022 (in Russian)].
- Лихачев А.Г. Справочник по оториноларингологии. М.: Медицина, 1967. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/> Ссылка активна на 8.02.2022 [Likhachev AG. Spravochnik po otorinolaringologii. Moscow: Meditsina, 1967. Available at: <https://search.rsl.ru/> Accessed: 8.02.2022 (in Russian)].
- Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю., Щетинин С.А. Анамнестические особенности детей с хроническим аденоидитом. *Российская оториноларингология*. 2017;3:24-9 [Gizinger OA, Korkmazov Mlu, Shchetinin SA. Anamnesticheskie osobennosti detei s khronicheskim adenoiditom. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2017;3:24-9 (in Russian)].
- Карпова Е.П., Буракова К.Ю. Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей. *Лечащий врач*. 2017;9:26 [Karpova EP, Burlakova Klu. Profilakticheskii podkhod v lechenii khronicheskogo adenoidita u detei. *Lechashchii vrach*. 2017;9:26 (in Russian)].
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int For Allerg Rhin*. 2018;8:108-352.
- Асманов А.И., Пивнева Н.Д., Злобина Н.В., Пампура А.Н. Аллергический ринит у детей: от диагностики к терапии. Что нового? (Обзор литературы). *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):74-8 [Asmanov AI, Pivneva ND, Zlobina NV, Pampura AN. Allergic rhinitis in children: from diagnosis to therapy. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2020;85(1):74-8 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208501174
- Антонив В.Ф., Аксенов В.М., Антонив Т.В., и др. Новый взгляд на гипертрофию глоточной миндалины: аденоиды или аденоидная болезнь? *Вестник оториноларингологии*. 2004;4:23-4 [Antoniv VF, Aksenov VM, Antoniv TV, et al. Novyi vzgliad na gipertrofiiu glotochnoi mindalina: adenoidy ili adenoidnaia bolezni? *Vestnik otorinolaringologii*. 2004;4:23-4 (in Russian)].
- Гарашенко Т.И. Проблемы затрудненного носового дыхания и аллергические заболевания верхних дыхательных путей. Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. М.: Медфорум, 2010 [Garashchenko TI. Problemy zatrudnennogo nosovogo dykhanii i allergicheskie zabolevaniia verkhnikh dykhatel'nykh putei. *Effektivnaia farmakoterapiia. Pul'monologija i otorinolaringologija*. Moscow: Medforum, 2010 (in Russian)].
- Русецкий Ю.Ю., Лопатин А.С., Чернышенко И.О., Седых Т.К. Эволюция аденоитомии (обзор литературы). *Вестник оториноларингологии*. 2013;4:23-6 [Rusetskii Iulu, Lopatin AS, Chernyshenko IO, Sedykh TK. Evoliutsiia adenotomii (obzor literatury). *Vestnik otorinolaringologii*. 2013;4:23-6 (in Russian)].
- Маккаев Х.М. Тактика сочетанного консервативного лечения хронических воспалительных заболеваний лимфоидных органов носоглотки у детей хронического тонзиллита и аденоидита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2002;5:39-43 [Makkaev KhM. Taktika sochetannogo konservativnogo lecheniia khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevanii limfoidnykh organov nosoglotki u detei khronicheskogo tonzillita i adenoidita. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2002;5:39-43 (in Russian)].
- Torretta S, Drago L, Marchisio P, et al. Role of Biofilms in Children with Chronic Adenoiditis and Middle Ear Disease. *J Clin Med*. 2019;8(5):671. DOI:10.3390/jcm8050671
- Карпова Е.П., Буракова К.Ю. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2018;83(6):40-3 [Karpova EP, Burlakova Klu. Vozmozhnosti lecheniia detei s khronicheskim adenoiditom i ekssudativnym srednim otitom. *Vestnik otorinolaringologii*. 2018;83(6):40-3 (in Russian)].
- Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res*. 2020;48(11):0300060520971458. DOI:10.1177/0300060520971458

16. Gupta N. Adenoid Hypertrophy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Jan. 2021 May 9. PMID: 30725669.
17. Razzokov JK, Djuraev JA. Adenoiditis: A Modern Look In Diagnostics And Treatment. International scientific and current research conferences. 2021; p. 91-3.
18. Пайганова Н.Э., Ястремский А.П. Ирригационная терапия в лечении и профилактике аллергического ринита у детей младшего возраста. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;1:34-8 [Payganova NE, Iastremskii AP. Irrigation therapy in the treatment and prevention of allergic rhinitis in young children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;1:34-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/26586630.2021.1.200760
19. Туровский А.Б. Аллергический ринит: Новое решение старой проблемы. *Медицинский совет*. 2016;6:44-50 [Turovskii AB. Allergicheskii rinit: Novoe reshenie staroi problemy. *Meditsinskii sovet*. 2016;6:44-50 (in Russian)].
20. Маланничева Т.Г., Ахмадиева Л.Ф., Агафонова Е.В. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом. *Фарматека для практикующих врачей*. 2018;1:54-60 [Malanicheva TG, Akhmadieva LF, Agafonova EV. Osobennosti mukozalnogo immuniteta u detei s allergicheskim rinitom. *Farmateka dlia praktikuiushchikh vrachei*. 2018;1:54-60 (in Russian)].
21. Mattila PS. Role adenoidectomy in otitis media and respiratory function. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(6):419-24. DOI:10.1007/s11882-010-0138-7
22. Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
23. Зенаишвили Р.Д., Малыгина Д.Д. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки. *Российская оториноларингология*. 2018;1:54-8 [Zenaishvili RD, Mal'ykhina DD. Optimizatsiya lecheniya khronicheskogo adenoidita s uchetom mikrobioty nosoglotki. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2018;1:54-8 (in Russian)].
24. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините. М.: Оригинал-макет, 2015 [RADAR. Allergicheskii rinit u detei: rekomendatsii i algoritm pri detskom allergicheskome rinite. Moscow: Original-maket, 2015 (in Russian)].
25. Черняк Б.А., Воржева И.И. Коморбидные заболевания при аллергическом рините. *Астма и аллергия*. 2017;1:3-7 [Cherniak BA, Vorzheva II. Komorbidnye zabolevaniia pri allergicheskome rinite. *Astma i allergiia*. 2017;1:3-7 (in Russian)].
26. Гарашченко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В., и др. Направления использования ирригационно-элиминационной терапии. *Медицинский совет*. 2018;17:80-8 [Garashchenko TI, Tarasova GD, Korneeva OV. Prospective lines of irrigation-elimination therapy. *Medical Council*. 2018;17:80-8 (in Russian)].
27. Кюлев А.И. Ирригационная терапия верхних дыхательных путей: пер. с болг. В.Д. Сухарева. М.: Медицина, 1987 [Kiulev AI. Irrigatsionnaia terapiia verkhnikh dykhatel'nykh putei: per. s bolg. VD Sukhareva. Moscow: Meditsina, 1987 (in Russian)].
28. Лопатин А.С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. М.: Литерра, 2020; с. 3-110 [Lopatin AS. Ratsional'naia farmakoterapiia zabolevanii ukha, gorla i nosa. Moscow: Literra, 2020; p. 3-110 (in Russian)].
29. Pereira L, Monyror J, Almeida FT, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:101-12. DOI:10.1016/j.smrv.2017.06.001
30. Гарашченко Т.И., Тарасова Г.Д., Карнеева О.В. Возможности и перспективы топической терапии осложнений ОРВИ. *Детская оториноларингология*. 2019;1:32-6. [Garashchenko TI, Tarasova GD, Korneeva OV. Vozmozhnosti i perspektivy topicheskoi terapii oslozhnenii ORVI. *Detskaia otorinolaringologiya*. 2019;1:32-6. (in Russian)].
31. Казюкова Т.В., Коваль Г.С., Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости. *Педиатрия*. 2012;91(5):42-8 [Kaziukova TV, Koval' GS, Samsygina GA. Chasto boleiuschie deti: sovremennye vozmozhnosti snizheniya respiratornoi zabolevaemosti. *Pediatriia*. 2012;91(5):42-8 (in Russian)].
32. Дубровских М.В., Крупенева Е.Ю. Сравнительный анализ течения хронического аденоидита у детей при различных терапевтических подходах. *Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации*. 2017; с. 264 [Dubrovskikh MV, Krupeneva Elu. Sravnitel'nyi analiz techeniya khronicheskogo adenoidita u detei pri razlichnykh terapevticheskikh podkhodakh. *Aktual'nye problemy teoreticheskoi, eksperimental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii*. 2017; p. 264 (in Russian)].
33. Карпова Е.П., Харина Д.В. Возможности рациональной фармакотерапии аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2016;5:73-6 [Karpova EP, Kharina DV. The possibilities for the rational pharmacotherapy of adenoiditis in the children. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;5:73-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201681573-76
34. Лосев А.В. Метод консервативного лечения хронического аденоидита у детей. Белорусская медицинская академия последипломного образования. *Медицинские новости*. 2011;8:69-71 [Losev AV. Metod konservativnogo lecheniya khronicheskogo adenoidita u detei. Belorusskaia meditsinskaia akademiia posleddiplomnogo obrazovaniia. *Meditsinskie novosti*. 2011;8:69-71 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких: дизайн проспективного исследования

О.И. Савушкина<sup>1,2</sup>, А.А. Зайцев<sup>✉1,3</sup>, М.М. Малашенко<sup>1</sup>, Н.А. Асеева<sup>1</sup>, П.А. Астанин<sup>4</sup>, Д.В. Давыдов<sup>1</sup>, Е.В. Крюков<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Пациентам с проникающими ранениями легких необходимо, в том числе, проводить функциональные исследования системы дыхания для выявления возможных патофизиологических процессов в бронхолегочной системе, полученные данные нужно учитывать при коррекции медикаментозного лечения и назначении индивидуальных программ медицинской реабилитации.

**Цель исследования.** Изучить влияние проникающих ранений легких на функциональное состояние системы дыхания в ранний период выздоровления.

**Материалы и методы.** В исследование включены 13 пациентов с диагнозом «проникающее ранение груди», 100% мужчины, медианный возраст – 26 [21; 31] лет. Пациентам были выполнены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест (в среднем на 14-й день от момента получения повреждения).

**Результаты.** Проведено проспективное поперечное исследование. Установлено умеренное снижение жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) при сохранении общей емкости легких (ОЕЛ<sub>тн</sub>) и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ в пределах нормальных значений. Однако у 2 (15,4%) и 3 (23%) пациентов был выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (ОЕЛ ниже нижней границы нормы) при использовании системы должных значений Global Lung Function Initiative (GLI) и European Community for Steel and Coal (ECSC) 1993 соответственно. Остаточный объем легких и его доля в общей емкости легких были увеличены. Функциональная остаточная емкость легких, отношение ФОЕ<sub>тн</sub>/ОЕЛ<sub>тн</sub>, бронхиальное сопротивление сохранились в пределах нормальных значений. Нарушение диффузионной способности легких в системе ECSC 1993 составило 92,3%, в системе GLI – 61,5%.

**Заключение.** В ранний период выздоровления после проникающих ранений легких чаще всего встречался неспецифический паттерн вентиляционных нарушений: снижение жизненной емкости легких при сохранении ОЕЛ<sub>тн</sub> и индекса Тиффно в пределах нормальных значений. Реже диагностировали классический рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений. Кроме того, было выявлено нарушение диффузионной способности легких. Используемая для интерпретации данных легочных функциональных тестов система должных значений оказывает существенное влияние на частоту обнаружения функциональных нарушений. Установленные функциональные нарушения необходимо учитывать при коррекции медикаментозной терапии и составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации пациентов с последствиями проникающих ранений органов дыхания.

**Ключевые слова:** ранения груди, легочные функциональные тесты, система должных значений Global Lung Function Initiative, система должных значений Community for Steel and Coal

**Для цитирования:** Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М., Асеева Н.А., Астанин П.А., Давыдов Д.В., Крюков Е.В. Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких: дизайн проспективного исследования. Consilium Medicum. 2022;24(3):199–204. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201527

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) МИНО ФГБОУ ВО МГУПП. E-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Савушкина Ольга Игоревна** – канд. биол. наук, зав. отд-нием исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», ст. науч. сотр. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

**Малашенко Мария Михайловна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием физиотерапии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: mar-malashenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1648-798X

**Асеева Наталия Александровна** – врач отд-ния исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: aweesa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3882-8132

**Астанин Павел Андреевич** – ассистент ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: med\_cyber@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1854-8686

**Давыдов Денис Владимирович** – д-р мед. наук, проф., нач. госпиталя ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: dvdavydov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5449-9394

**Крюков Евгений Владимирович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936

**✉ Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow State University of Food Production. E-mail: a-zaicev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

**Olga I. Savushkina** – Cand. Sci. (Biol.), Burdenko Main Military Clinical Hospital, Pulmonology Scientific Research Institute. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

**Maria M. Malashenko** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: mar-malashenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1648-798X

**Nataliya A. Aseeva** – doctor, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: aweesa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3882-8132

**Pavel A. Astanin** – Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: med\_cyber@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1854-8686

**Denis V. Davydov** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: dvdavydov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5449-9394

**Evgeniy V. Kryukov** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kirov Military Medical Academy. E-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936

# Functional disorders of the respiratory system in patients with penetrating lung wounds: study prospective design

Olga I. Savushkina<sup>1,2</sup>, Andrey A. Zaytsev<sup>1,3</sup>, Maria M. Malashenko<sup>1</sup>, Nataliya A. Aseeva<sup>1</sup>, Pavel A. Astanin<sup>4</sup>, Denis V. Davydov<sup>1</sup>, Evgeniy V. Kryukov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** Lung function tests should be performed to patients with penetrating wounds of the lungs to identify lung function disorders, and the data obtained should be taken into account when correcting medical treatment and prescribing individual medical rehabilitation programs.

**The aim** was to study the impact of penetrating lung wounds on the lung function in the early recovery period.

**Materials and methods.** 13 patients were enrolled in the study, 100% male, median age 26 [21; 31] years. Spirometry, body plethysmography, and a diffusion test were performed on an average of 14 days from the injury.

**Results.** A prospective cross-sectional study was performed. A moderate decrease in the vital capacity (VC), the forced vital capacity (FVC), the volume of forced exhalation in the first second (FEV<sub>1</sub>) was revealed while the total lung capacity (TLC<sub>pl</sub>) and the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio were within normal values. However, in 2 (15.4%) and 3 (23%) patients, a restrictive ventilation disorders (TLC < lower limit of normal) was detected when using Global Lung Function Initiative (GLI) and European Community for Steel and Coal (ECSC) 1993 predicted value system, respectively. The residual lung (RV) and RV/TLC<sub>pl</sub> were increased. Functional residual capacity (FRC), FRC<sub>pl</sub>/TLC<sub>pl</sub>, airway resistance remained within normal values. The diffusion lung capacity impairment was detected in 92.3% and 61.5% cases according to the ECSC 1993 and the GLI system, respectively.

**Conclusion.** In the early period of recovery after penetrating lung wounds, a nonspecific pattern of ventilation disorders was the most often abnormality namely a decrease in VC while TLC and FEV<sub>1</sub>/FVC were within normal values. Less frequently, the classic restrictive pattern of ventilation disorders was diagnosed. Besides, the diffusion lung capacity impairment was detected. The system of predicted values has a significant impact on the frequency of detection of the lung function disorders. The revealed functional disorders should be taken into account for adjusting medical and rehabilitation interventions.

**Keywords:** chest injuries, pulmonary functional tests, Global Lung Function Initiative predicted values system, European Community for Steel and Coal predicted values system

**For citation:** Savushkina OI, Zaytsev AA, Malashenko MM, Aseeva NA, Astanin PA, Davydov DV, Kryukov EV. Functional disorders of the respiratory system in patients with penetrating lung wounds: study prospective design. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):199–204. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201527

## Обоснование

Травма грудной клетки – один из наиболее частых видов повреждений и ведущая причина смертельных исходов раненых и пострадавших как в мирное время, так и в условиях военных конфликтов [1]. Частота повреждений легких при ранениях груди составляет 75–80%. При этом ведущими являются нарушения функции системы дыхания и кровообращения. Нарушение газообменной функции легких требует значительных усилий по респираторной поддержке, впоследствии, можно предположить, нередко возникают длительные проблемы, связанные с функциональными нарушениями дыхания. Впрочем, до настоящего времени подобного рода данных в литературе найдено крайне мало, что и послужило триггером для проведения данной работы.

В большинстве случаев (до 90%) при проникающих ранениях груди повреждается плотно прилегающее к париетальной плевре легкое, что сопровождается одновременно внутренним кровотечением (гемотораксом) и пневмотораксом. При обширных повреждениях и размозжениях легочной паренхимы в 50–60% случаев развивается острый респираторный дистресс-синдром. Летальность в данном случае составляет 10–40%. Среди звеньев патогенеза – имбиция альвеол кровью, отек вследствие резкого нарастания внутригрудного давления, разрывы межальвеолярных перегородок с образованием кист и прочее, что ведет к нарушению газообменной функции легких и, вероятно, сопровождается развитием в дальнейшем ряда функциональных нарушений респираторной системы. Из осложнений у 25–30% пострадавших развиваются бактериальные осложнения (пневмония), также помимо описанных полостей/кист возможно формирование пневмофибротических изменений.

Наиболее распространенным методом обследования при ранениях груди остается рентгенологический, однако возможности рентгенографии в диагностике ранений лег-

кого невелики. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки является лишь ориентирующим методом, не позволяющим достоверно судить о травме легкого, внутрилегочных гематомах и ателектазах, которые часто вообще не распознаются на фоне гемоторакса. Улучшить диагностику ранений легкого и снизить частоту посттравматических и послеоперационных осложнений позволило внедрение в практику видеоторакографии [2].

В обязательном порядке в программу обследования данной категории пациентов включена компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), по данным которой выявляют признаки повреждения бронхолегочной системы: переломы ребер, грудины, изменения со стороны паренхимы легких, наличие гемо- и пневмоторакса, эмфиземы мягких тканей грудной клетки, абсцессов, ателектазов.

Однако для уточнения влияния обнаруженных изменений на функциональное состояние системы дыхания с целью коррекции медикаментозного лечения и назначения индивидуальных программ медицинской реабилитации пациентам с проникающими ранениями легких в ранний период выздоровления целесообразно выполнять легочные функциональные тесты. Это позволит диагностировать проблемы, которые возникают в отдаленном периоде, и спланировать проведение какой-либо медикаментозной коррекции – применение ингаляционных либо системных глюкокортикостероидов, бронхолитической терапии, средств с антиоксидантной активностью (N-ацетилцистеин, эрдостеин).

**Цель исследования** – изучить влияние проникающих ранений легких на функциональное состояние системы дыхания в ранний период выздоровления.

## Материалы и методы

Проведено проспективное поперечное исследование, в которое были включены 13 пациентов с диагнозом «слепое/

сквозное огнестрельное пулевое/осколочное проникающее ранение груди». У 10 (77%) пациентов было поражено одно, у 3 (23%) – оба легких. У 8 (62%) человек повреждение легких сопровождалось осколчатыми переломами ребер, у 1 из них, кроме того, переломом грудины, у 13 (100%) – гемотораксом, у 10 (77%) – пневмотораксом, у 5 (38%) – подкожной эмфиземой мягких тканей. По КТ ОГК у 10 (77%) пациентов был диагностирован ушиб легкого (посттравматический пневмонит), у 3 (23%) – ателектазы. Срок давности получения повреждения на момент функционального исследования системы дыхания варьировал от 6 до 21 (14 [12; 17]) дня.

Все пациенты проходили обследование и лечение в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко». Комплексное лечение включало необходимую медикаментозную терапию (при наличии показаний – ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, бронхолитическая терапия, антибактериальная терапия в случае присоединения бактериальной инфекции, антикоагулянты) и индивидуальную программу медицинской реабилитации (дыхательную гимнастику, массаж, физиотерапевтическое лечение).

С учетом возможного формирования вентиляционных и газообменных нарушений всем пациентам было выполнено комплексное функциональное исследование системы дыхания: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследований. Форсированные дыхательные маневры производились с большой осторожностью и с учетом относительных противопоказаний для их выполнения, а именно пневмоторакса в анамнезе, операции на грудной клетке менее 4 нед назад и наличия болевого синдрома [3].

Исследования проводили на оборудовании Master Screen Body/Diff (Viasys Healthcare Erich Jager, Германия) с соблюдением международных и российских стандартов качества [3–6]. Диффузионную способность легких оценивали по монооксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина. Были проанализированы следующие параметры:

- форсированная спирометрия – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, объемная скорость на кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75% выдохнутой ФЖЕЛ (СОС<sub>25–75</sub>);
- бодиплетизмография – спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), общая емкость легких (ОЕЛ<sub>пл.</sub>), остаточный объем легких (ООЛ) и его отношение к ОЕЛ (ООЛ/ОЕЛ<sub>пл.</sub>), функциональная остаточная емкость легких (ФОЕ<sub>пл.</sub>), ее отношение к ОЕЛ (ФОЕ<sub>пл.</sub>/ОЕЛ<sub>пл.</sub>), емкость вдоха (Е<sub>вд.</sub>), резервный объем выдоха (РО<sub>вд.</sub>), общее бронхиальное сопротивление (Raw<sub>общ.</sub>);
- диффузионный тест – трансфер-фактор по оксиду углерода (DLCO), скорректированный по уровню гемоглобина, альвеолярный объем (VA), разница между ОЕЛ, измеренной методом бодиплетизмографии, и ОЕЛ, измеренной по разведению инертного газа (ОЕЛ<sub>диф.</sub>), а именно:

$$\Delta \text{ОЕЛ} = \text{ОЕЛ}_{\text{пл.}} - \text{ОЕЛ}_{\text{диф.}}$$

При анализе показателей, полученных в результате комплексного функционального исследования системы дыхания, были использованы должные значения Европейского сообщества стали и угля (European Community for Steel and Coal, ECSC) 1993 г. [7] и Европейского респираторного общества по стандартизации легочных функциональных тестов (Global Lung Function Initiative, GLI) [8–10]. Результаты выражали в процентах от должного значения:

$$\text{Полученное значение} / \text{должное значение} \times 100\%$$

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Параметр	n=13
Пол (мужской/женский), n (%)	13 (100,0%)/0 (0,0%)
Возраст, лет	26 [21; 31]
Рост, см	174 [166; 177]
Масса тела, кг	68 [61; 72]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	22 [21; 24]
Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]) или n (%) – числа пациентов (доля, %).	

Для легочных объемов за нижнюю границу нормы (НГН) принимали либо фиксированное значение, равное 80% от должного, либо НГН, которую рассчитывали по формуле:

$$\text{НГН} = \text{должное значение} - 1,645 \times \sigma,$$

где  $\sigma$  – стандартное отклонение от среднего.

Верхнюю границы нормы (ВГН) рассчитывали по формуле:

$$\text{ВГН} = \text{должное значение} + 1,645 \times \sigma$$

Интерпретацию функциональных показателей внешнего дыхания осуществляли с учетом отечественных и международных рекомендаций [3, 7].

Статистическую обработку данных проводили с применением программно-прикладного пакета SPSS 23 (США). Для описания количественных данных рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Ме [Q1; Q3]). Оценку различий между количественными показателями производили с использованием непараметрического критерия Уилкоксона. Для оценки различий между качественными показателями осуществляли построение таблиц сопряженности и их последующий анализ с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

## Результаты

Результаты исследования приведены в табл. 1 и 2.

Анализ данных в табл. 1 и 2 показал, что из всех обследованных пациентов 100% были мужчины, медианный возраст которых составил 26 [21; 31] лет. При статистическом анализе в обследованной группе было выявлено умеренное снижение величины параметров спирометрии: ЖЕЛ, как за счет  $E_{\text{вд.}}$ , так и за счет  $PO_{\text{вд.}}$ , ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, причем ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> различались значимо ( $p=0,001$  и  $p=0,013$  соответственно) при использовании разных систем должных значений. При использовании для оценки указанных параметров системы должных значений GLI медианные значения в группе были ниже. Отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и параметр СОС<sub>25–75</sub> сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением снижения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ < НГН в 2 и 1 случае при использовании системы должных значений GLI и ECSC 1993 соответственно, что дало основание диагностировать обструктивный тип вентиляционных нарушений.

При анализе параметров бодиплетизмографии в обследованной группе параметр ОЕЛ сохранялся в пределах нормальных значений, однако статистически значимо различался при использовании разных систем должных значений ( $p=0,003$ ). Медиана показателя по группе оказалась выше при использовании системы должных значений GLI. При этом у 2 (15,4%) и 3 (23%) пациентов был установлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений (ОЕЛ < НГН) при использовании системы должных значений GLI и ECSC 1993 соответственно. Параметры ФОЕ<sub>пл.</sub> и ФОЕ<sub>пл.</sub>/ОЕЛ<sub>пл.</sub> в целом по группе находились в пределах нормальных значений, однако ФОЕ<sub>пл.</sub> статистически значимо ( $p=0,007$ ) различался при использовании разных систем должных значений (медианное значение было выше

Таблица 2. Параметры легочных функциональных тестов

Параметр	GLI	ECSC 1993	p
ЖЕЛ, % от должного	68,0 [54,0; 74,4]	67,0 [52,5; 77,9]	0,964
ЖЕЛ<НГН, n (%)	12 (92,3)	11 (84,6)	0,610
ФЖЕЛ, % от должного	66,0 [54,0; 76,5]	70,0 [56,0; 80,2]	0,001
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного	68,5 [53,5; 75,5]	70,9 [56,0; 78,0]	0,013
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	86,5 [76,7; 91,7]		–
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ<НГН, n (%)	2 (15,4)	1 (7,7)	0,610
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного	69,0 [52,0; 89,5]	63,0 [47,9; 88,0]	0,002
ОЕЛ <sub>пл</sub> , % от должного	89,0 [82,5; 93,5]	84,0 [79,5; 93,0]	0,003
ОЕЛ <sub>пл</sub> <НГН, n (%)	2 (15,4)	3 (23,1)	0,661
ФОЕ <sub>пл</sub> , % от должного	117,0 [108,0; 126,5]	108,0 [98,0; 120,5]	0,007
ФОЕ <sub>пл</sub> /ОЕЛ <sub>пл</sub> , % от должного	122,7 [114,1; 139,5]	122,0 [97,5; 139,5]	0,180
ФОЕ <sub>пл</sub> /ОЕЛ <sub>пл</sub> >ВГН, n (%)	8 (61,5)		–
ООЛ, % от должного	172,0 [139,0; 200,0]	143,0 [114,5; 173,0]	0,001
ООЛ>ВГН, n (%)	6 (46,2)	7 (53,8)	0,717
ООЛ/ОЕЛ <sub>пл</sub> , % от должного	189,3 [171,1; 231,5]	155,3 [146,0; 203,5]	0,001
ООЛ/ОЕЛ <sub>пл</sub> >ВГН, n (%)	12 (92,3)	11 (84,6)	0,610
PO <sub>выд</sub> , % от должного	76,0 [62,4; 84,1]	75,0 [62,8; 88,1]	0,833
E <sub>выд</sub> , % от должного	65,0 [47,0; 74,0]	61,0 [42,5; 77,9]	0,248
Raw <sub>общ</sub> , кПа·сек/л	0,20 [0,16; 0,23]		–
DLCO, % от должного	74,0 [65,0; 83,5]	67,0 [59,5; 76,0]	0,001
DLCO<НГН, n (%)	8 (61,5)	12 (92,3)	0,088
VA, % от должного	83,2 [74,0; 84,0]	77,0 [67,5; 78,9]	0,001
VA<80% от должного, n (%)	4 (30,8)	11 (84,6)	0,008
ΔОЕЛ, л	0,53 [0,24; 0,80]		–
ΔОЕЛ>0,5 л, n (%)	7 (53,8)		–

при применении системы должных значений GLI). Вместе с тем в 61,5% случаев отношение ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub> было увеличено (ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub>>ВГН). Медианные значения показателей ООЛ и ООЛ/ОЕЛ<sub>пл</sub> были увеличены (выше ВГН) и также статистически значимо различались ( $p=0,001$  и  $p=0,001$  соответственно) при использовании разных систем должных значений (были выше при использовании системы должных значений GLI). Показатели бронхиального сопротивления сохранялись в пределах нормальных значений.

Анализ параметров диффузионного теста показал, что в целом в обследованной группе пациентов показатель DLCO был снижен в легкой степени. Отмечены статистически значимые ( $p=0,001$ ) различия при использовании разных систем должных значений: по системе GLI медиана показателя была выше. Кроме того, установлена статистически не значимая тенденция к увеличению частоты выявления нарушения диффузионной способности легких по системе ECSC 1993 (92,3%) в сравнении с системой должных значений GLI (61,5%). В целом по группе значение параметра VA также статистически значимо различалось ( $p=0,001$ ): сохранялось в пределах нормальных значений и было снижено (VA<80% от должного) при использовании системы должных значений GLI и ECSC 1993 соответственно. Необходимо обратить внимание на то, что, поскольку значения НГН для параметра VA в системе должных значений ECSC 1993 разработано не было, при оценке результатов исследования в данном случае мы ориентировались на фиксированное значение НГН, равное 80% от должного. С учетом этого подхода частота снижения VA была равна 30,7 и 84,6% при использовании системы должных значений GLI и ECSC 1993 соответственно ( $p=0,008$ ). Параметр ΔОЕЛ в обследованной группе был увеличен (превышал 0,5 л) у 7 (53,8%) пациентов.

## Обсуждение

Анализ данных литературы показал, что существуют только единичные работы, в которых приведены данные

функциональных исследований системы дыхания у пациентов, получивших повреждения груди. Так, M. Leone и соавт. [11] изучили, в том числе, показатели легочных функциональных тестов у 105 пациентов, 43 (78%) из которых – мужчины (средний возраст – 35 лет), через 6 мес после выписки из отделения интенсивной терапии, где они получали лечение по поводу закрытых повреждений грудной клетки, обусловленных в 80% случаев дорожно-транспортными происшествиями, в 16% случаев – падениями, в 4% – нападениями. При анализе ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ и DLCO у 71% пациентов через 6 мес после выписки из стационара были выявлены патологические отклонения хотя бы одного из приведенных функциональных показателей. По данным КТ ОГК, изменения были обнаружены у 60% пациентов: у 56% – консолидация ребер, у 45% – участки «матового стекла», у 7% – ретикулярный паттерн, у 4% – утолщение плевры.

S. Hughes и соавт. [12] изучили долгосрочные последствия травм грудной клетки у военнослужащих, принимавших участие в боевых операциях. Показатели легочных функциональных тестов были ретроспективно проанализированы в период от нескольких месяцев до 10 лет у 277 пациентов (273 мужчины, средний возраст – 29,59 года), выживших после травм грудной клетки, среди которых 82 случая – это закрытые травмы, 148 – проникающие ранения грудной клетки, 42 – ожоговые травмы, у 5 пациентов полученные повреждения грудной клетки не были отнесены ни к одной из перечисленных категорий. В контрольную группу были включены 900 военнослужащих, не принимавших участия в боевых действиях. Анализ показателей легочных функциональных тестов показал, что у 31,8% пациентов имела место обструкция дыхательных путей, у 24,6% – рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений, что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой.

Настоящее исследование было выполнено в ранний период выздоровления – в среднем на 14-й день после получения проникающего ранения легких. Результаты показав-

ли, что наиболее частым функциональным нарушением системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями грудной клетки при использовании системы должных значений ECSC 1993 было снижение ЖЕЛ (84,6% случаев), которое в 23% случаев сопровождалось снижением ОЕЛ, что давало основание диагностировать рестриктивный тип вентиляционных нарушений. Принимая во внимание тот факт, что у 62% обследованных нами пациентов повреждения груди сопровождались переломами ребер, можно с уверенностью судить о том, что основной вклад в рестрицию вносит ограничение растяжимости грудной клетки вследствие болевого синдрома. Следовательно, гиповентиляция была обусловлена прежде всего внелегочными причинами.

Снижение  $ОФВ_1$ , вероятнее всего, было вызвано неспособностью пациентов выполнять форсированные дыхательные маневры в полную силу, поэтому для объективной оценки вентиляционной способности легких мы рекомендовали проведение форсированной спирометрии в динамике после купирования болевого синдрома.

Увеличение ООЛ, его доли в  $ОЕЛ_{пл}$ , доли ФОЕ в  $ОЕЛ_{пл}$  было обусловлено, с одной стороны, задержкой воздуха в легких вследствие гиповентиляции из-за болевого синдрома и перераспределением структуры ОЕЛ. С другой стороны, по данным КТ ОГК у пациентов были обнаружены воздушные полости в легких, такие как раневые каналы, ателектазы, а также подкожная эмфизема мягких тканей грудной клетки, что также вносит вклад в увеличение объема невентилируемого пространства. Об объеме невентилируемого пространства можно судить по величине параметра  $\Delta ОЕЛ$ , который в норме не превышает 500 мл [13]. У обследованных нами пациентов величина невентилируемого объема была выше нормы у 7 (53,8%) человек.

Кроме того, нами было изучено влияние ранений легких на их газотранспортную функцию, тогда как аналогичных данных в доступной нам литературе найдено не было. Так, при использовании системы должных значений ECSC 1993 параметр DLCO был снижен в 92%, VA – в 84,6% случаев. Таким образом, одной из причин нарушения газообмена в легких у обследованных нами пациентов является уменьшение альвеолярного объема как следствие ограничения вентиляции, что приводит к несоответствию вентиляции кровотоку и, следовательно, к ухудшению транспорта газов через альвеолярно-капиллярную мембрану.

С другой стороны, любая травма груди, будь то закрытая травма или проникающее ранение, обуславливает контузионное повреждение легких, которое сопровождается повреждением альвеол и капилляров, кровотечением и имbibцией кровью альвеол, скоплением жидкости в альвеолярном пространстве, отеком альвеол, разрушением сурфактанта, ателектазами, что затрудняет транспорт газов через альвеолярно-капиллярную мембрану. Также происходит рефлекторный спазм сосудов легких, ухудшающий перфузию, что тоже вносит вклад в нарушение газообмена в легких и, следовательно, развитие гипоксемии и гиперкапнии [14].

При использовании системы должных значений GFI в сравнении с ECSC 1993 частота выявления патологических отклонений изучаемых параметров была следующей: несколько чаще (в 92,3% случаев) встречалось снижение ЖЕЛ, тогда как снижение ОЕЛ, DLCO и VA фиксировали реже, а именно в 15, 61,5 и 30,7% случаев соответственно.

Настоящее исследование является начальным этапом изучения влияния проникающих ранений груди на функциональные параметры системы дыхания на раннем этапе выздоровления. Полученные данные мы принимаем во внимание при назначении необходимого медикаментозного лечения и разработке программы комплексной индивидуальной медицинской реабилитации. По нашему мнению, данная категория пациентов нуждается в динамическом

наблюдении функциональных показателей системы дыхания с целью своевременного обнаружения возможных вторичных осложнений в результате полученных повреждений в отдаленном периоде восстановления, что является крайне необходимым для сохранения качества жизни и дальнейшего выполнения профессиональных обязанностей. Мы отдаем себе отчет в том, что наше исследование ограничено маленьким объемом выборки и является в большей мере описательным. Мы не исключаем, что увеличение размера выборки может сказаться на последующих результатах.

## Заключение

В ранний период выздоровления после проникающих ранений груди с повреждением легких чаще всего диагностировали неспецифический паттерн вентиляционных нарушений: снижение ЖЕЛ при сохранении  $ОЕЛ_{пл}$  и индекса Тиффно в пределах нормальных значений, увеличение объема невентилируемого пространства в легких. Реже был диагностирован классический рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений и в единичных случаях – обструкция дыхательных путей. Кроме того, было выявлено нарушение диффузионной способности легких.

Используемая для интерпретации данных легочных функциональных тестов система должных значений оказывает существенное влияние на частоту выявления функциональных нарушений. Следовательно, при динамическом наблюдении пациентов необходимо использовать ту же систему должных значений, что и при базовом исследовании.

Обнаруженные функциональные нарушения необходимо учитывать при коррекции медикаментозной терапии и составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации пациентов с последствиями проникающих ранений органов дыхания.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. О.И. Савушкина – разработка дизайна исследования, набор клинического материала, анализ и интерпретация результатов, написание и редактирование текста; А.А. Зайцев – концепция статьи, редактирование текста; М.М. Малашенко – разработка дизайна исследования, набор клинического материала, редактирование текста; Н.А. Асеева – набор клинического материала, оформление статьи; П.А. Астанин – статистическая обработка, анализ результатов, редактирование текста; Д.В. Давыдов – концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи; Е.В. Крюков – концепция статьи, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of

the work. OI Savushkina – study design development, clinical material recruitment, analysis and interpretation of results, text writing and editing; AA Zaitsev – article concept, text editing; M.M. Malashenko – study design development, clinical material recruitment, text editing; NA Aseva – recruitment of clinical material, article design; PA Astanin – statistical processing, analysis of results, text editing; DV Davydov – article concept, approval of the final version of the manuscript; EV Kryukov – article concept, approval of the final version of the manuscript. All authors contributed significantly to the search and analysis and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Юлдашев Ф.А., Мирахмедов Г.М. Травма грудной клетки. *Вестник экстренной медицины.* 2016;9(4):79-84 [Yuldashev FA, Mirakhmedov GM. Chest Injury. *The Bulletin of Emergency Medicine.* 2016;9(4):79-84 (in Russian)].
2. Николаева Е.Б., Погодина А.Н. Диагностика и лечение ранений легкого и их осложнений. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2010;4:11-5 [Nikolaeva EB, Pogodina AN. Diagnostika i lechenie ranenii legkogo i ikh oslozhenii. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2010;4:11-5 (in Russian)].
3. Методические руководства. Спирометрия. Российское респираторное общество, 2021. Режим доступа: [https://spulmo.ru/upload/spirometriya\\_16\\_12\\_2021\\_extEd.pdf?t=1&ysclid=11th5t69a9](https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1&ysclid=11th5t69a9). Ссылка активна на 20.02.2022 [Metodicheskie rukovodstva. Spirometriya. Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, 2021. Available at: [https://spulmo.ru/upload/spirometriya\\_16\\_12\\_2021\\_extEd.pdf?t=1&ysclid=11th5t69a9](https://spulmo.ru/upload/spirometriya_16_12_2021_extEd.pdf?t=1&ysclid=11th5t69a9). Accessed: 20.02.2022 (in Russian)].
4. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005;26(3):511-22. DOI:10.1183/09031936.05.00035005
5. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
6. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8):70-88. DOI:10.1164/rccm.201908-1590ST
7. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205
8. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43. DOI:10.1183/09031936.00080312
9. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700010. DOI:10.1183/13993003.00010-2017
10. Hall GL, Filipow N, Ruppel G, et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2000289. DOI:10.1183/13993003.00289-2020
11. Leone M, Bregeon F, Antonini F, et al. Long-term Outcome in Chest Trauma. *Anesthesiology.* 2008;109(5):864-71. DOI:10.1097/ALN.0b013e31818a4009
12. Hughes SM, Borders CW, Aden JK, et al. Long-Term Outcomes of Thoracic Trauma in U.S. Service Members Involved in Combat Operations. *Mil Med.* 2020;185(11-12):2131-6. DOI:10.1093/milmed/usaa165
13. Каменева М.Ю. Синдромы нарушений легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2015;56:14-20 [Kameneva MYu. Syndromes of gas exchange abnormalities in patients with interstitial lung diseases. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2015;56:14-20 (in Russian)].
14. Choudhary S, Pasrija D, Mendez MD. Pulmonary Contusion. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644340/> Accessed: 20.02.2022.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у пациентов с герминогенными опухолями

Н.А. Огнерубов<sup>✉1</sup>, Т.С. Антипова<sup>2</sup>, С.А. Огнерубов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;

<sup>2</sup>ООО «ПЭТ-Технологии», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия

## Аннотация

**Введение.** Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, является опасным осложнением при применении полихимиотерапии у больных с герминогенными опухолями. Она встречается с частотой до 46%, а в 1–4% случаев заканчивается летальным исходом.

**Цель.** Представить случаи легочной токсичности при проведении полихимиотерапии с включением блеомицина по поводу герминогенных опухолей яичка.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 2 пациента в возрасте 43 и 33 лет с герминогенными опухолями яичка, которым после орхифуниктэктомии проводилась полихимиотерапия по схеме ВЕР (блеомицин + этопозид + цисплатин) в стационарном режиме в количестве 4 и 6 циклов соответственно. Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с 18F-фтор-дезоксиглюкозой выполнялась при появлении клинических симптомов по окончании лечения.

**Результаты.** Гистологически опухоль у больного 33 лет была представлена смешанной опухолью – семиномой, эмбриональным раком с элементами тератоидного рака. По данным спиральной компьютерной томографии брюшной полости выявлены метастазы в забрюшинные лимфоузлы. У 43-летнего пациента опухоль имела строение эмбрионального рака с множественными метастазами в легкие, лимфоузлы средостения и забрюшинные лимфатические узлы. Проведено 6 циклов и 4 цикла полихимиотерапии по схеме ВЕР соответственно. Кумулятивная доза блеомицина при этом составила 540 и 360 мг за 18 и 12 введений. Лечение сопровождалось развитием фебрильной нейтропении с коррекцией Г-КСФ. Указанные факторы риска следует считать наиболее значимыми. Появление респираторных симптомов в процессе лечения следует расценивать как проявление легочной токсичности. ПЭТ/КТ является методом выбора в постановке диагноза. У наблюдаемых пациентов клиническая картина, равно как и изменения на ПЭТ/КТ, была выявлена через 2 нед по окончании химиотерапии.

**Заключение.** Легочная токсичность, индуцированная применением блеомицина, у пациентов с герминогенными опухолями яичка является весьма грозным осложнением, порой с летальным исходом. В связи с этим ее ранняя диагностика с учетом факторов риска имеет важное значение в клинической практике. Среди методов медицинской визуализации особую роль играет ПЭТ/КТ, которая позволяет предсказать токсичность до реализации клинического и рентгенологического дебюта.

**Ключевые слова:** опухоли яичка, полихимиотерапия, блеомицин, легочная токсичность

**Для цитирования:** Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Огнерубов С.А. Легочная токсичность, индуцированная блеомицином, у пациентов с герминогенными опухолями. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):205–208. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201529

ORIGINAL ARTICLE

## Pulmonary toxicity induced by the use of bleomycin in patients with germ cell testicular tumors

Nikolai A. Ognerubov<sup>✉1</sup>, Tatyana S. Antipova<sup>2</sup>, Sergey A. Ognerubov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;

<sup>2</sup>PET-Technology, Tambov, Russia

## Abstract

**Introduction.** Pulmonary toxicity induced by bleomycin is a dangerous complication of polychemotherapy in patients with germ cell tumors. It occurs with a frequency of up to 46%, and in 1–4% of cases it is fatal.

**Aim.** To present cases of pulmonary toxicity during polychemotherapy with the inclusion of bleomycin for testicular germ cell tumors.

**Materials and Methods.** Two patients aged 43 and 33 years old with testicular germ cell tumors were under observation after orchifunicectomy who underwent chemotherapy according to the BER scheme (bleomycin + etoposide + cisplatin) in the steady-state mode in 4 and 6 cycles respectively. Positron emission tomography combined with computer tomography (PET/CT) with 18F-fluorodeoxyglucose was performed when clinical symptoms appeared at the end of treatment.

**Results.** Histologically, the tumor in a 33-year-old patient was a mixed tumor – seminoma, embryonal cancer with teratoid cancer elements. Abdominal spiral computed tomography revealed metastases to retroperitoneal lymph nodes. In a 43-year-old patient, the tumor had the structure of fetal cancer with multiple metastases to the lungs, mediastinal lymph nodes and retroperitoneal lymph nodes. Six and four cycles of polychemotherapy according to the BER regimen were administered, respectively. The cumulative dose of bleomycin was 540 and 360 mg in 18 and 12 injections. Treatment was accompanied by the development of febrile neutropenia with G-CSF correction. These risk factors should be considered the most significant. The appearance of respiratory symptoms during treatment should be regarded as a manifestation of pulmonary toxicity. PET/CT is the method of choice for diagnosis. The clinical picture in the observed patients, as well as changes on PET/CT, were detected 2 weeks after chemotherapy was completed.

**Conclusion.** Pulmonary toxicity induced by the use of bleomycin in patients with germ cell testicular tumors is a very dangerous complication, sometimes with a lethal outcome. Therefore, its early diagnosis taking into account risk factors is of great importance in clinical practice. Among medical imaging methods, a special role is played by PET/CT, which allows predicting toxicity before the clinical and radiological debut.

**Keywords:** testicular tumors, polychemotherapy, bleomycin, pulmonary toxicity

**For citation:** Ognerubov NA, Antipova TS, Ognerubov SA. Pulmonary toxicity induced by the use of bleomycin in patients with germ cell testicular tumors. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):205–208. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201529

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зам. глав. врача по КЭР ГБУЗ ТООКД, засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN-код: 3576-3592; Author ID: 632250

<sup>✉</sup>Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247; SPIN code: 3576-3592; Author ID: 632250

## Введение

Блеомицин применяется для лечения распространенных герминогенных опухолей яичка в качестве терапии 1-й линии и может быть связан с развитием тяжелой легочной токсичности, включая пневмонит и легочный фиброз, поскольку легкие и кожа являются основными мишенями токсичности из-за низкой концентрации блеомицинигидролазы [1].

Индукцированное блеомицином поражение легких проявляется подострым течением процесса с появлением респираторных симптомов в виде непродуктивного кашля, одышки и дискомфорта в грудной клетке, а при объективном обследовании – наличием хрипов и появлением бессимптомных изменений в легких [2, 3].

Однозначной трактовки морфологических изменений в легких, специфических клинических проявлений, равно как и рентгенологических, на страницах печати нет.

В литературе сообщается о различной частоте блеомицининдуцированной легочной токсичности – от 0 до 46% с летальным исходом 1–4% [1, 4–7].

В клинических руководствах отсутствуют единые рекомендации относительно ведения пациентов, получающих схемы с блеомицином. При этом неясно, следует ли проводить визуализацию органов грудной клетки и оценку функционального состояния легких до, во время и после лечения с целью раннего выявления токсического поражения легких [4].

В 2020 г. M. Raphael и соавт. провели популяционное исследование в период с 2005 по 2010 г. в провинции Онтарио у 552 больных после орхэктомии и химиотерапии, получавших лечение по поводу рака яичка.

Целью их исследования было определить значение оценки функционального состояния легких и визуализации органов грудной клетки в рутинной практике до, во время и после лечения блеомицином при распространенном раке яичка.

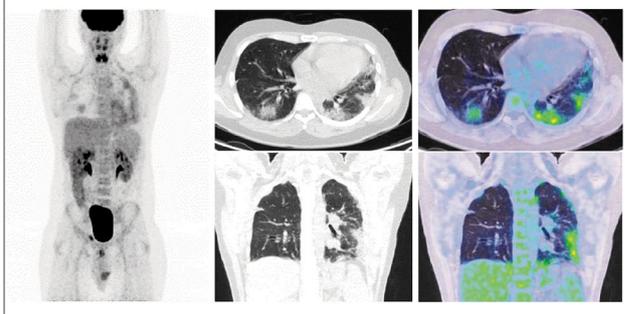
Вторичная цель заключалась в оценке частоты обращений пациентов к врачам с жалобами на респираторные заболевания до и после терапии блеомицином для определения бремени легочной токсичности. Авторы показали, что по окончании химиотерапии 23% пациентов обращались за медицинской помощью по поводу респираторных симптомов на протяжении 2 последующих лет. При этом оказалось, что повышение кумулятивной дозы блеомицина достоверно связано с увеличением вероятности развития легочной токсичности. Из этого количества больных 40% получали 10–12 доз, 21% – 7–9 доз и 14% – 1–6 доз. Легочный фиброз развился у 2% пациентов в течение 2 лет после применения блеомицина. Это исследование предполагает применение методов визуализации органов грудной клетки и оценки функционального состояния легких как новой опции мониторинга на этапах лечебного процесса с применением блеомицина в рутинной практике [4].

**Цель исследования** – представить 2 случая развития легочной токсичности у пациентов с распространенными опухолями яичка, получавших полихимиотерапию с блеомицином.

## Материалы и методы

Больной Б. 33 лет. По поводу рака правого яичка выполнена орхифуникулэктомия. При гистологическом исследовании опухоль представлена компонентом семиномы, эмбрионального и с очагами тератоидного рака. При спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов брюшной полости с контрастированием обнаружены метастазы в забрюшинные лимфоузлы с максимальными размерами 61×72 мм,

**Рис. 1. Пациент Б., 33 года.** На ПЭТ, аксиальных и коронарных ПЭТ- и КТ-проекциях в легких с двух сторон определяются зоны неоднородной консолидации легочной ткани с визуализируемыми на этом фоне просветами бронхов, имеющие преимущественно базальное субплевральное расположение, в нижних долях – перибронхиальное. Больше выражено в левом легком с метаболической активностью ФДГ (SUVmax=3,70).



со сдавлением нижней полой вены. По данным СКТ органов грудной полости очаговой патологии в легких и средостении не выявлено. Уровень хорионического гонадотропина человека – 3,8 мЕд/мл, альфа-фетопротеина – 175,2 МЕ/мл, лактатдегидрогеназы – 436 ЕД/л. Установлен диагноз: смешанная опухоль правого яичка, стадия IIIA pT2N3M0S1, осложненная синдромом нижней полой вены. Диагноз обсужден на междисциплинарной комиссии. Назначена системная полихимиотерапия по схеме ВЕР в стационарном режиме в количестве 4 циклов с учетом факторов прогноза. Схема ВЕР включала в себя 30 мг блеомицина в 1, 3, 5-й дни, 100 мг/м<sup>2</sup> эпопозида в 1–5-й дни и 20 мг/м<sup>2</sup> цисплатина в 1–5-й дни. По окончании 1-го цикла терапии и на протяжении последующих развивалась фебрильная нейтропения. Проводилась поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Оценка эффекта лечения не проводилась. Врач самостоятельно увеличил количество циклов до 6. По окончании терапии через 2 нед у пациента появились сухой непродуктивный кашель, одышка в покое, усиливающаяся после физической нагрузки, сильная слабость. Выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). В легких с двух сторон определялись зоны неоднородной консолидации легочной ткани с визуализируемыми на этом фоне просветами бронхов, имеющие преимущественно субплевральное расположение, а в нижних долях – перибронхиальное. Эти изменения больше выражены в левом легком с метаболической активностью ФДГ SUVmax=3,70 (рис. 1).

Установлен диагноз блеомицининдуцированной легочной токсичности. Назначена глюкокортикоидная и симптоматическая терапия без эффекта. Через 21 день больной погиб.

Больной О., 44 года. По поводу рака правого яичка выполнена орхифуникулэктомия. При гистологическом исследовании – эмбриональный рак с элементами тератомы. По данным СКТ органов грудной клетки выявлены множественные метастазы в легкие максимальным размером до 31 мм, в средостении определяются паратрахеальные лимфоузлы размерами 36×27 мм. При СКТ органов брюшной полости определены метастазы в забрюшинные лимфоузлы в виде конгломерата размерами до 120×38 мм. Уровень хорионического гонадотропина человека – 448 мЕд/мл, альфа-фетопротеина – 1305 МЕ/мл, лактатдегидрогеназы – 278,4 ЕД/л. Установлен диагноз: эмбриональный рак право-

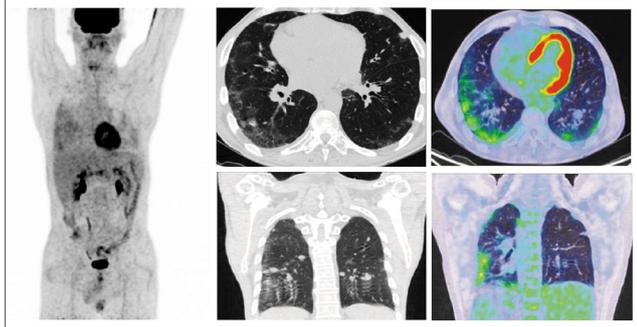
**Антипова Татьяна Сергеевна** – врач ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

**Огнерубов Сергей Анатольевич** – канд. мед. наук, гл. врач ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID:

**Tatyana S. Antipova** – doctor, PET-Technology. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

**Sergey A. Ognerubov** – PET-Technology. E-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru; ORCID:

**Рис. 2. Пациент О., 43 года.** На ПЭТ, аксиальных и коронарных ПЭТ- и КТ-проекциях в легких с двух сторон в базальных отделах субплеврально определяются интерстициальные изменения по типу матового стекла с диффузной фиксацией радиофармпрепарата ( $SUV_{max}=1,48$ ).



го яичка, стадия ПС рТ3N3M1вS2. На междисциплинарной комиссии назначена системная полихимиотерапия по схеме ВЕР – 30 мг блеомицина в 1, 3, 5-й дни, 100 мг/м<sup>2</sup> этопозида в 1–5-й дни и 20 мг/м<sup>2</sup> цисплатина в 1–5-й дни в количестве 4 циклов с учетом факторов прогноза. После 1-го цикла лечения и на протяжении последующих развивалась фебрильная нейтропения. Проводилась поддерживающая терапия Г-КСФ. Оценка эффекта лечения не проводилась. После лечения через 2 нед у больного появились сильная слабость, сухой непродуктивный кашель, одышка в покое, усиливающаяся после физической нагрузки.

Выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. В легких с двух сторон в базальных отделах субплеврально определяются интерстициальные изменения по типу матового стекла с диффузной фиксацией радиофармпрепарата,  $SUV_{max}=1,48$  (рис. 2).

Установлен диагноз блеомицининдуцированной легочной токсичности. Назначена глюкокортикоидная и симптоматическая терапия с кратковременным эффектом. Больной умер через 6 мес вследствие прогрессирования процесса.

В обзорах литературы, посвященных вопросам блеомицининдуцированной легочной токсичности, к факторам риска относят кумулятивную дозу блеомицина и количество его введений. В представленных случаях кумулятивная доза блеомицина составила 540 и 360 мг, а количество его введений – 18 и 12 соответственно. Такое лечение сопровождалось развитием фебрильной нейтропии с профилактическим введением Г-КСФ. Основными клиническими проявлениями у наших больных были респираторные жалобы – сухой непродуктивный кашель и одышка. ПЭТ/КТ является методом выбора при постановке диагноза легочной токсичности.

## Обсуждение

Легочная токсичность, обусловленная применением различных лекарственных агентов, особенно блеомицина, гормональных и таргетных препаратов, описана чаще всего при лимфомах, раке молочной железы и герминогенных опухолях яичка, раке легких [8–11]. Встречается она с частотой до 46% и в 1–4% случаев заканчивается летальным исходом [12].

По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире было зарегистрировано 74 458 впервые выявленных случаев опухолей яичка. Количество смертей за аналогичный период составило 9334, занимаая предпоследнее ранговое место [13].

В 2016 г. группа авторов опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа рандомизированных исследований II и III фазы по применению блеомицина в 1-й линии при метастатических герминогенных опухолях яичка по базе данных PubMed, Embase за период с 1990 по 2015 г. Основная цель исследования – сравнить частоту развития легочной токсичности при применении блеомицина и без него. Всего было отобрано 53 группы из 25 исследований II и III фазы, включающих 6498 больных, из них 40 использовали блеомицин. Авторы показали, что совокупная вероят-

ность легочной токсичности в группах с блеомицином и при его отсутствии составила 11,7 и 1,7% соответственно. Кроме того, введение блеомицина более 10 было значимым для развития легочной токсичности всех степеней [5].

Наиболее грозным и опасным для жизни проявлением легочной токсичности является интерстициальный фиброз легких, на долю которого приходится до 10%. К менее распространенным относятся организирующаяся пневмония и пневмонит [14, 15].

Клинические проявления легочной токсичности неспецифичны и весьма разнообразны – от их отсутствия до жалоб на непродуктивный сухой кашель и одышку, дебют которых начинается через 1–6 мес по окончании лечения. Менее чем в 1% случаев развивается острая дыхательная недостаточность [9, 16].

У описанных пациентов по окончании 6 и 4-го циклов цитотоксической терапии с блеомицином появились сухой, непродуктивный кашель и одышка в покое, значительно усиливающаяся при физической нагрузке.

Основным методом диагностики легочной токсичности является КТ, при которой определяются участки диффузного затемнения по типу матового стекла, утолщение междолевой перегородки и фиброз. Фиброзная инфильтрация наблюдается в основании легких, преимущественно с двух сторон. При этом долевая инфильтрация и асимметричное поражение легких встречаются значительно реже [16, 17].

В последние годы на страницах периодической печати обсуждаются диагностические возможности ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ на ранних стадиях легочной токсичности до появления клинических симптомов и рентгенологических изменений [9–11, 18].

У представленных пациентов было выявлено диффузное повышенное накопление легочной ткани 18F-ФДГ, причем метаболическая активность носила двусторонний характер и локализовалась в нижних долях и субплеврально.  $SUV_{max}$  при этом равен 3,70 и 1,48.

Это позволяет прогнозировать риск развития легочной токсичности, индуцированной химиотерапией. В ряде исследований был обнаружен рост или значительное увеличение коэффициента максимального стандартизированного поглощения  $SUV_{max}$  18F-ФДГ легочной тканью [9].

Так, S. Beyhan Sagmen и соавт. (2019) показали достоверное увеличение  $SUV_{max}$  после 4 курсов полихимиотерапии по схеме ABVD у больных с проявлением легочной токсичности. Авторы считают, что важное значение имеет раннее выявление пациентов, у которых может развиться токсичность, с помощью ПЭТ/КТ [9].

К факторам риска развития легочной токсичности относят возраст старше 40 лет, низкий индекс массы тела, наличие в анамнезе курения, распространенность процесса, особенно с поражением легких и средостения, снижение функции почек, лечение колониестимулирующими факторами, наличие фебрильной нейтропии, кумулятивную дозу блеомицина, а также количество его введений [1, 5, 16, 19, 20].

S. Sleijfer и соавт. (2001) считают, что легочная токсичность развивается, когда суммарная доза блеомицина превышает 400 мг. Тем не менее летальный исход может наступить и при дозе менее 100 мг [15].

Так, Y. Maruyama и соавт. (2018) изучили факторы риска развития легочной токсичности у 52 пациентов с герминогенными опухолями, которые получали полихимиотерапию по схеме ВЕР. Медиана наблюдения за этими больными составила 4,2 года. Кроме того, они оценивали влияние отмены блеомицина при развитии легочной токсичности на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. По их данным, легочная токсичность развивалась у 29% пациентов. В подавляющем большинстве случаев (87%) легочная токсичность протекала бессимптомно, при этом диагностирован пневмонит 1-й степени. Фебрильная нейтропения отмечалась в 62% случаев. Летальных исходов не наблюдалось.

При многофакторном анализе значимым предиктором развития легочной токсичности был низкий индекс массы тела – менее 22 кг/м<sup>2</sup>. Среди других факторов риска значимых различий не наблюдалось. Кроме того, отмена блеомицина не оказывала существенного влияния на общую и безрецидивную продолжительность жизни. Полученные результаты, а также данные литературы о большей эффективности схемы ВЕР позволили сделать вывод о необходимости назначения блеомицина пациентам с герминогенными опухолями до развития легочной токсичности, при появлении клинической картины введение следует прекратить [16].

J. O'Sullivan и соавт. (2003) провели ретроспективную оценку лечения 835 пациентов с опухолями яичка, включая применение схем с блеомицином за период с 1982 по 1999 г. При этом легочная токсичность была выявлена у 57 пациентов. Самым весомым фактором риска при многофакторном анализе была кумулятивная доза блеомицина более 300 мг [19].

Аналогичной точки зрения придерживаются и другие авторы. Так, D. Thakkar и соавт. (2021) считают, что кумулятивная доза блеомицина более 240 мг в 3,8 раза повышает риск развития легочной токсичности. Прекращение применения блеомицина во время лечения из-за токсичности не влияет на продолжительность жизни [6].

В наших случаях фебрильная нейтропения отмечалась у обоих пациентов после 1-го цикла введения, по поводу чего пациентам проводилось лечение Г-КСФ. Пациент Б. суммарно получил 540 мг блеомицина за 18 введений, этот фактор риска, вероятно, способствовал развитию легочной токсичности, поскольку величина значительно превышает критические по данным литературы. Второй больной, О., суммарно получил 360 мг блеомицина за 12 введений.

## Заключение

Блеомицин, вводимый в качестве препарата 1-й линии химиотерапии пациентам с герминогенными опухолями яичка, в значительной степени связан с развитием легочной токсичности, включая летальный исход.

Легочную токсичность, индуцированную применением химиопрепаратов, можно заподозрить с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ при отсутствии клинических и рентгенологических проявлений на различных этапах лечебного процесса. При этом наблюдается повышенное поглощение легочной тканью 18F-ФДГ.

Раннее выявление блеомицининдуцированной легочной токсичности с помощью ПЭТ/КТ является основой персонализированного подхода к лечению и диспансерного наблюдения больных с распространенными герминогенными опухолями яичка.

Среди известных факторов риска развития легочной токсичности, согласно полученным данным, наиболее значимыми являются кумулятивная доза и количество введений блеомицина, а также фебрильная нейтропения и терапия колониестимулирующими препаратами.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Kwan EM, Beck S, Amir E, et al. Impact of Granulocyte-colony Stimulating Factor on Bleomycin-induced Pneumonitis in Chemotherapy-treated Germ Cell Tumors. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(1):e193-9. DOI:10.1016/j.clgc.2017.08.012
2. Lauritsen J, Kier MGG, Bandak M, et al. Pulmonary Function in Patients With Germ Cell Cancer Treated With Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1492-9. DOI:10.1200/JCO.2015.64.8451
3. Vallejo-Torres L, Melnychuk M, Vindrola-Padros C, et al. Discrete-choice experiment to analyse preferences for centralizing specialist cancer surgery services. *Br J Surg*. 2018;105(5):587-96. DOI:10.1002/bjs.10761
4. Raphael MJ, Loughheed MD, Wei X, et al. A Population-Based Study of Pulmonary Monitoring and Toxicity for Patients with Testicular Cancer Treated with Bleomycin. *Curr Oncol*. 2020;27(6):291-8. DOI:10.3747/co.27.6389
5. Necchi A, Miceli R, Oualla K, et al. Effect of Bleomycin Administration on the Development of Pulmonary Toxicity in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Receiving First-Line Chemotherapy: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(2):213-20.e5. DOI:10.1016/j.clgc.2016.08.021
6. Thakkar D, Ramasamy K, Adithan S, et al. Frequency and risk factors of bleomycin-induced pulmonary toxicity in South Indian patients with germ-cell tumors. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(2):443-9. DOI:10.4103/jcrt.JCRT\_348\_19
7. Zhao Q, Cao D, Yu M, et al. Safety and efficacy of bleomycin/pingyangmycin-containing chemotherapy regimens for malignant germ cell tumor patients in the female genital system. *Oncotarget*. 2017;8(9):15952-60. DOI:10.18632/oncotarget.15021
8. Dejust S, Morland D, Bruna-Muraille C, et al. Everolimus-induced pulmonary toxicity. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(40):e12518. DOI:10.1097/MD.00000000000012518
9. Beyhan Sagmen S, Comert S, Turan Erkek E, et al. Can We Predict Bleomycin Toxicity with PET-CT? *Acta Haematol*. 2019;142(3):171-5. DOI:10.1159/000502374
10. Taywade SK, Kumar R, Bhethanabhotla S, Bal C. Role of 18F-FDG PET-CT in Monitoring the Cyclophosphamide Induced Pulmonary Toxicity in Patients with Breast Cancer – 2 Case Reports. *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50(3):261-5. DOI:10.1007/s13139-015-0388-3
11. Falay O, Öztürk E, Bölükbaşı Y, et al. Use of fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of bleomycin-induced pneumonitis in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1114-22. DOI:10.1080/10428194.2016.1236379
12. Simpson A, Paul J, Graham J, Kaye S. Fatal bleomycin pulmonary toxicity in the west of Scotland 1991-95: a review of patients with germ cell tumours. *Br J Cancer*. 1998;78:1061-6.
13. Globocan cancer observatory. 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: 25.02.2022.
14. Camus P. Interstitial lung disease from drugs, biologics, and radiation. *Interstitial Lung Disease*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House, 2011.
15. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest*. 2001;120(2):617-24.
16. Maruyama Y, Sadahira T, Mitsui Y, et al. Prognostic impact of bleomycin pulmonary toxicity on the outcomes of patients with germ cell tumors. *Med Oncol*. 2018;35(6):80. DOI:10.1007/s12032-018-1140-5
17. Nici L, Santos-Moore A, Kuhn C, Calabresi P. Modulation of bleomycin-induced pulmonary toxicity in the hamster by the antioxidant amifostine. *Cancer*. 1998;83(9):2008-14.
18. Dickinson M, Irving L, Hofman M. Early warning signs: FDG-PET to diagnose bleomycin toxicity. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1016-8. DOI:10.1080/10428194.2016.1277387
19. O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. *Ann Oncol*. 2003;14(1):91-6. DOI:10.1093/annonc/mdg020
20. Sun HL, Atenafu EG, Tsang R, et al. Bleomycin pulmonary toxicity does not adversely affect the outcome of patients with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:2607-14. DOI:10.1080/10428194.2017.1307980

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU

# Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации

А.А. Зайцев<sup>✉1,2</sup>, И.В. Лещенко<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>4</sup>Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

## Аннотация

Изучение последствий COVID-19 является глобальным приоритетом в различных странах мира. К термину «лонг-ковид», или «продолжающийся симптоматический COVID-19», следует относить ситуации с клиническими проявлениями заболевания, длящимися более 4, но менее 12 нед с начала заболевания. Наиболее актуальной проблемой на сегодняшний день остается ведение пациентов с сохраняющимися симптомами перенесенного COVID-19.

**Ключевые слова:** лонг-ковид, COVID-19, кашель, дыхательная недостаточность

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Лещенко И.В. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации. Consilium Medicum. 2022;24(3):209–212. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201531

## REVIEW

# Ongoing symptomatic COVID-19 – practical advice: A review

Andrei A. Zaitsev<sup>✉1,2</sup>, Igor V. Leshchenko<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

<sup>4</sup>Ural research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Ekaterinburg, Russia

## Abstract

Studying the consequences of COVID-19 is a global priority in various countries around the world. The term “long-covid” or “ongoing symptomatic COVID-19” should include situations with clinical manifestations of the disease lasting more than 4 but less than 12 weeks from the onset of the disease. The most urgent problem today remains the management of patients with persistent symptoms of past COVID-19.

**Keywords:** long-term covid, COVID-19, cough, respiratory failure

**For citation:** Zaitsev AA, Leshchenko IV. Ongoing symptomatic COVID-19 – practical advice: A review. Consilium Medicum. 2022;24(3):209–212. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201531

Пациенты с сохраняющимися симптомами перенесенного COVID-19 – это, как правило, тяжелые больные, которым потребовалась противовоспалительная терапия с использованием моноклональных антител или глюкокортикостероидов (ГКС), с сохраняющимися длительное время массивными изменениями легочной ткани, определяемыми по результатам компьютерной томографии (КТ), и значительным нарушением газообменной функции легких [1–3]. В то же время наблюдается значительный пул пациентов с другими респираторными симптомами – кашлем, болями в грудной клетке, которые требуют симптоматической терапии [4, 5].

Термин «долгий COVID» плотно вошел и во врачебную практику. В октябре 2020 г. Национальный институт здо-

ровья и клинического совершенствования (NICE) предложил классификацию, которую мы используем в настоящее время [6]:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 нед);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся 4–12 нед);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 нед, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать).

По мнению большинства авторов, к «лонг-ковиду», или продолжающемуся симптоматическому COVID-19, следует относить ситуации с клиническими проявлениями заболевания, длящимися более 4, но менее 12 нед с начала заболевания.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф. засл. врач РФ, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО МГУПП. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313; SPIN-код: 6549-5154

Лещенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф., засл. врач РФ, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0002-1620-7159

<sup>✉</sup>Andrei A. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow State University of Food Production. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313; SPIN code: 6549-5154

Igor V. Leshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, Ural research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. ORCID: 0000-0002-1620-7159

Среди всех проявлений «лонг-ковида» наиболее проблемными и приводящими не только к нарушению качества жизни, но и инвалидизации пациента являются респираторные нарушения (табл. 1).

Наиболее частые респираторные жалобы пациентов – одышка (60%) и кашель (50%), боли в грудной клетке (22%). Подавляющее число пациентов жалуются на усталость (80%), что является одним из основных признаков астенического синдрома.

Четко выделить критерии развития «лонг-ковида» с длительным нарушением газообменной функции легких в настоящее время не представляется возможным. Однако можно выделить основные факторы.

1. Неэффективность патогенетической противовоспалительной терапии, в том числе с использованием моноклональных антител (ингибиторов рецепторов к интерлейкину-6) и высоких доз ГКС.
2. Длительное применение высокопоточной кислородотерапии и/или неинвазивной вентиляции легких.
3. Уровень ферритина: если его снижение до нормальных значений при еженедельном мониторинге не столь значительное, то можно прогнозировать длительный процесс.

При ведении больного с лонг-ковидом необходимо тщательное изучение анамнеза заболевания. Должны быть проанализированы:

- наличие в анамнезе подтвержденного или вероятного случая острого COVID-19;
- характер и тяжесть симптомов;
- время появления и продолжительность симптомов с момента начала острого COVID-19;
- наличие хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе.

Физическое обследование: необходимо оценить общее состояние больного, измерить температуру тела, провести аускультацию и перкуссию легких, измерить частоту дыхательных движений (ЧДД), определить уровень сатурации кислорода ( $SpO_2$ ; по возможности до и после теста с физической нагрузкой).

В случае жалоб пациента на одышку необходимо оценить ее выраженность и толерантность к физической нагрузке по шкале Борга, провести тест с 3- или 6-минутной ходьбой либо 1-минутный тест «сесть–встать» в зависимости от возможностей пациента.

Шкала Борга – субъективный способ определения уровня нагрузки. Она включает от 6 до 20 баллов как ориентир по сердечному ритму: при умножении балла Борга на 10 полученное значение приблизительно соответствует частоте сердечных сокращений (ЧСС) для соответствующего уровня активности. Тест с ходьбой выполняется в течение 3 или 6 мин, до и после теста оцениваются ЧДД,  $SpO_2$  и ЧСС. При появлении неприятных ощущений в грудной клетке и/или снижении  $SpO_2$  до 88% тест прекращается.

Одноминутный тест «сесть–встать» проводится с помощью стула без подлокотников, установленного у стены. Пациент должен сидеть на стуле вертикально, колени и бедра согнуты под углом 90°, ступни поставлены на пол на ширине бедер, а руки положены на бедра и неподвижны. Пациента просят повторить вставание, а затем сесть в том же положении с индивидуальной скоростью (безопасной и удобной) как можно больше раз в течение 1 мин. Необходимо проинструктировать испытуемого не использовать руки в качестве опоры при вставании или сидении. Разрешается отдыхать в течение 1-минутного периода. Регистрируется количество повторов.

Модифицированная шкала Борга от 0 до 10 баллов используется для оценки одышки и утомляемости непосредственно до и после теста. Также проводятся пульсоксиметрия, измерение ЧСС до и после теста с 6-минутной ходьбой либо 1-минутного теста «сесть–встать». Уровень

Таблица 1. Признаки и симптомы длительного COVID-19 [7–9]

Признаки и симптомы длительного COVID-19		Частота симптомов постострой фазы COVID-19		
		4 нед	8 нед	12 нед
Частота встречаемости, %		13,3	4,5	2,3
Общие симптомы, %	Лихорадка	3	3	–
	Озноб	5	–	–
	Усталость	45	77	55
Ревматические проявления, %	Артралгия	15	27	–
	Миалгия	15	13	16
Респираторные симптомы, %	Одышка	33	63	14
	Боль в грудной клетке	20	22	11
	Кашель	43	46	17
	Мокрота	–	8	2
Отоларингологические симптомы, %	Ринорея	28	15	–
	Боль в горле	15	9	–
	Аносмия	56	25	16
	Нарушение вкуса	50	10	9
	Аносмия/нарушение вкуса	9	23	7

десатурации  $\geq 4\%$  считается клинически значимым для этого исследования.

Очевидно, что всем пациентам с продолжающимся симптоматическим COVID-19 рекомендуется проведение пульсоксиметрии с измерением  $SpO_2$  для выявления признаков дыхательной недостаточности. Необходимо проводить измерение в динамике и записывать параметры  $SpO_2$  не только в покое, но и при нагрузке. По возможности в условиях стационара рекомендуется выполнение суточной пульсоксиметрии с последующей оценкой эпизодов десатурации.

Все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 должны проходить комплексное функциональное обследование легких [10–13]. Обычно наблюдается нарушение диффузионной способности легких, что влияет на качество жизни пациентов, служит причиной одышки, а также слабости и утомляемости [10–15].

Согласно собственным данным, у части больных спустя 8 нед после перенесенного COVID-19 практически регрессируют изменения на КТ, но сохраняются одышка и выраженные нарушения газообмена, определяемые по уровню DLCO [10, 16]. В данном случае вероятным патологическим механизмом служат изменения в сосудистом русле – нарушения микроциркуляции, микротромбообразование в легочных сосудах. Таким образом, у пациентов с одышкой при физической нагрузке без признаков поражения легких на КТ через 3–6 мес после выписки и с легочными функциональными тестами, документирующими сохраненные легочные объемы и нормальный или сниженный DLCO, последующая оценка должна включать эхокардиографию и КТ с контрастным усилением. В ряде случаев КТ с контрастным усилением не может исключить хроническую тромбоэмболию легочной артерии, в связи с этим рекомендовано использовать возможности однофотонной эмиссионной КТ и двухэнергетической КТ [17]. Также в некоторых случаях возможно привлечение ангиопульмонографии.

Несмотря на то что в настоящее время есть достаточное количество публикаций, и реальная клиническая практика изобилует такими терминами, как фиброз легких или «фиброзоподобные» изменения, этот термин, на наш взгляд, не может быть использован в указанные сроки лонг-ковида. Во-первых, диффузное альвеолярное повреждение, наблюдаемое при новой коронавирусной инфекции, крайне

Таблица 2. Возможная лечебная стратегия при ведении больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 [2, 9]

Изменения на КТ	Лечебные мероприятия	Медикаментозная терапия
Организующаяся пневмония, фибринозная организующаяся пневмония	Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут 3 нед; 20 мг/сут 1 нед; 15 мг/сут 1 нед; 10 мг/сут 1 нед; 5 мг/сут 1 нед. Всего 7 нед
Ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок, фокальный или мультифокальный синдром, «матовые» уплотнения, субплевральные паренхиматозные тяжи	Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут 2 нед; 20 мг/сут 1 нед; 15 мг/сут 1 нед; 10 мг/сут 1 нед; 5 мг/сут 1 нед. Всего 6 нед
Признаки фиброза (грубые фиброзные тяжи с явным искажением паренхимы или без него, бронхоэктазия/бронхиолоэктазы), «сотовая перестройка»	Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов	Нет рекомендаций
«Новые» эмфизематозные или кистозные изменения в легких (пневматоцеле)	Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям)	Нет рекомендаций
Фиброзоподобные, субплевральные ретикулярные изменения, без «сотовой перестройки», утолщение прилегающей плевры	Немедикаментозная терапия. Симптоматическая терапия, O <sub>2</sub> -терапия (по показаниям). Рассмотреть возможность назначения N-ацетилцистеина или эрдостеина	N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение от 6 мес и более. Эрдостеин 900 мг/сут в течение 6 мес

редко приводит к формированию действительно фибротических изменений в отличие от очаговой бактериальной пневмонии. Во-вторых, имеющиеся результаты исследований подтверждают данное утверждение. Так, в одном из исследований 114 пациентам в течение 6 мес выполняли КТ [18]. У 35% больных определялись «фиброзоподобные» изменения (паренхиматозные тяжи, тракционные бронхоэктазы и др.). Однако, вероятно, большинство этих «изменений» обратимо при более позднем наблюдении [1–3].

Принимая во внимание данный факт, целесообразно повторять КТ через 12 нед после выписки у пациентов с персистирующими симптомами [1–3].

Также сложным является вопрос о необходимости повторного тестирования методом полимеразной цепной реакции после острого COVID-19 пациентов с персистирующими симптомами. По нашему мнению, проведение этого исследования нецелесообразно.

Однако, согласно рекомендациям экспертов Европейского респираторного общества, необходимо проводить тестирование в индивидуальном порядке у пациентов с иммунодефицитом 1 раз в неделю из-за высокого риска выделения рецидивирующего вируса [3]. Впрочем, дальнейшее ведение такого пациента представляет трудности.

## Лечение пациентов с «лонг-ковидом»

### Респираторная поддержка

При снижении SpO<sub>2</sub> менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии со скоростью 5–10 л/мин до достижения показателя SpO<sub>2</sub>>95%. Сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе в прон-позиции не менее 12–16 ч в сутки приводит к улучшению оксигенации.

В отношении медикаментозного лечения больных с лонг-ковидом доказательная база требует продолжения текущих исследований. Так, для назначения антикоагулянтов в постковидном периоде доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако в случае сохранения повышенных показателей D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов, массивных изменений на КТ органов грудной клетки, дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии, целесообразно продолжить применение антикоагулянтов – низкомолекулярных гепаринов подкожно, пероральных антикоагулянтов (апикасбана, ривароксбана) в профилактических дозах. В собственном исследовании применялись лечебные дозы эноксапарина, однако каких-либо преимуществ подобного рода терапии по сравнению с лечебными дозами пероральных антикоагулянтов, по нашему мнению, получено не было [16].

Самый главный вопрос связан с назначением системных ГКС. В нашем исследовании мы подтвердили необходимость включения терапии ГКС больным с нарушением газообменной функции легких, снижением DLCO и сохраняющимися изменениями в легких, которые визуализируются при КТ. Рекомендованная доза преднизолона или метилпреднизолона составляет 25–35 мг/сут в течение 2–3 нед с последующей отменой препарата (общая продолжительность терапии 6–7 нед) [1, 16]. В швейцарских рекомендациях подобного рода назначения признаются экспертами как основные, если диагностируются организуемая пневмония или бронхит при сохранении респираторных жалоб в случае исключения острой инфекции [9]. Полученные нами данные являются одними из первых, в которых демонстрируется положительный опыт применения ГКС при продолжающемся COVID-19. Их применение приводит к повышению SpO<sub>2</sub>, увеличению показателя DLCO и уменьшению выраженности одышки [16].

### Симптоматическая терапия

Кашель у пациентов с продолжающимся симптоматическим COVID-19, как правило, непродуктивный [4, 5]. Для его купирования целесообразно назначение противокашлевых препаратов – бутамирата, леводропропилина, ренгалина.

Если у больного имеются жалобы на продуктивный кашель, что наблюдается, как правило, у больных, перенесших тяжелое течение COVID-19 с присоединением нозокомиальной бактериальной инфекции, рекомендовано использование мукоактивных препаратов – амброксола, карбоцистеина, N-ацетилцистеина, эрдостеина, комбинированных препаратов растительного происхождения, содержащих плющ и тимьян, комбинированных препаратов, содержащих бромгексин или амброксол/гвайфенезин/сальбутамол и др. При наличии обструктивных изменений показано применение бронхолитических препаратов (табл. 2).

### Заключение

Проблема продолжающегося симптоматического COVID-19, или «лонг-ковида», набирает актуальность в современном мире. Верная врачебная лечебная стратегия ведения больных с продолжающимся симптоматическим COVID-19 поможет избежать осложнений.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют об отсутствии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(2):84-6 [Zaitsev AA. Letter to editors. *Clin Microbiol Antimicrob Chemother*. 2020;22(2):84-6 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmasc.2020.2.84-86
2. Методические рекомендации «Особенности течения «LONG-COVID-инфекции». Режим доступа: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy\\_pril\\_block.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf). Ссылка активна на 15.04.2022 [Metodicheskie rekomendatsii «Osobennosti techeniia «LONG-COVID-infektsii». Available at: [https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy\\_pril\\_block.pdf](https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/Therapy_pril_block.pdf). Accessed: 15.04.2022 (in Russian)].
3. European Respiratory Society Statement on Long COVID-19 Follow-Up. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2022/02/03/13993003.02174-2021.full.pdf>. Accessed: 15.04.2022.
4. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020;2:78-86 [Zaitsev AA. Cough: Problems and Solutions. *Practical pulmonology*. 2020;2:78-86 (in Russian)].
5. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор). Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2826/> Ссылка активна на 15.04.2022 [Okovityi SV, Sukhanov DS, Zaicev AA. Cough with a new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy (review). *Pulmonologiya*. Available at: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/view/2826/> Accessed: 15.04.2022 (in Russian)].
6. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268(2):113426. DOI:10.1016/j.socscimed.2020.113426
7. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15(3):543-50. DOI:10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x
8. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. DOI:10.1038/s41591-021-01283-z
9. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, et al. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021;100(8):826-41. DOI:10.1159/000517255
10. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(5):580-6 [Savushkina OI, Cherniak AV, Kryukov EV, et al. Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):580-6 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587
11. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020;1:78-81 [Zaitsev AA, Savushkina OI, Cherniak AV, et al. Kliniko-funktsional'naiia kharakteristika patsientov, perenessikh novuiu koronavirusnuiu infektsiiu COVID-19. *Prakticheskaia pul'monologija*. 2020;1:78-81 (in Russian)].
12. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М., и др. Роль функционального исследования системы дыхания в оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. *Медицинский альянс*. 2021;9(3):82-8 [Savushkina OI, Zaitsev AA, Malashenko MM, et al. Rol' funktsional'nogo issledovaniia sistemy dykhaniiia v otsenke effektivnosti meditsinskoi reabilitatsii patsientov, perenessikh COVID-19. *Meditsinskii al'ians*. 2021;9(3):82-8 (in Russian)].
13. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Пульмонология*. 2021;31(5):653-62 [Leshchenko IV, Glushkova TV. Development of fibrosis and impairment of lung function in patients with a new coronavirus disease. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):653-62 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662
14. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328-37. DOI:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
15. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *Clinical Medicine*. 2020;25:100463. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100463
16. Зайцев А.А., Терновская Н.А., Челан Е.А., и др. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2022;15(1):26-33 [Zaitsev AA, Ternovskaia NA, Chelan EA, et al. Prodlolzhaishchiisa simptomaticheskii COVID-19 – vozmozhnosti farmakoterapii. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2022;15(1):26-33 (in Russian)].
17. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2020;17:2002828.
18. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177-86.

**Статья поступила в редакцию / The article received:** 15.02.2022

**Статья принята к печати / The article approved for publication:** 25.03.2022