



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
**Болезни дыхательных путей.
Оториноларингология**

MAIN TOPIC
**RESPIRATORY DISEASES.
OTORHINOLARYNGOLOGY**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Ижевская Вера Леонидовна, д.м.н., ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

Калужин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кинкулькина Марина Аркадьевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Демикова Наталья Сергеевна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., доцент, НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Сиденкова Алена Петровна, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Хуснутдинова Эльза Камильевна, член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.
Медицинское обозрение

Т. 6, № 7, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 319847

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,

причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает

с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,614

▲ – на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

28.09.2022

Содержание

БОЛЕЗНИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести
С.С. Байрамова, О.В. Цыганкова, К.Ю. Николаев 344

Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности
Е.В. Волчкова, Ю.С. Александрович, О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, В.А. Волчков, Д.П. Пискунов, М.Н. Бахолдина, Ф.И. Битакова 352

Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких
В.П. Золотницкая, А.А. Сперанская, Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, О.В. Амосова 360

Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований)
Т.Н. Биличенко 367

Острые инфекции органов дыхания: современные клинические рекомендации. В фокусе — вопросы фитотерапии
В.А. Белов, Е.П. Карпова, А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.В. Лелисева, В.И. Свинцицкая 376

Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы)
Т.Е. Тюлькова, Т.К. Луговкина, Д.М. Кутузова, Н.Ф. Хабибуллина 387

Пациент с тяжелой бронхиальной астмой: биологическая терапия vs системные кортикостероиды
О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Д.Б. Склярова 393

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей
Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева, Т.Б. Кузнецова 399

Рациональный подход к лечению наружного отита
А.В. Гуров, А.В. Мужичкова 404

Тактика ведения пациентов с кистами верхнечелюстных пазух
С.А. Карпищенко, А.Ю. Зерницкий, О.Е. Верещагина, Е.В. Болотнева, Е.А. Зуева, А.И. Куприк 411

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergriks, Professor, Multidisciplinary clinic Into-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Vera L. Izhevskaya, Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation
Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Marina A. Kinkulkina, Corresponding Member of RAS, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenasheva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Olga N. Titova, Associate Professor, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vazel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Natal'ya S. Demikova, Associate Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhvsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Alena P. Sidenkova, Associate Professor, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Elza K. Khusnutdinova, Corresponding Member of RAE, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the RAS, Ufa, Russian Federation

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Russian Medical Inquiry

T. 6, № 7, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str.,
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 50 000 copies. Order № 319847

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law

No. 436-FZ «On Protection of Children from Information

Harmful to Their Health and Development»

do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible

for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are

the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does

not always coincide with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

Open price

Date of issue:

September 28, 2022

Chief Editor of the Issue — professor Olga N. Titova

Contents

RESPIRATORY DISEASES

**New semi-quantitative rapid test
for procalcitonin in hospitalized patients
with community-acquired pneumonia
of varying severity**
S.S. Bayramova, O.V. Tsygankova, K.Yu. Nikolaev 344

**Pulmonary surfactant in the complex
treatment of severe pneumonia associated
with COVID-19. Efficacy markers**
*E.V. Volchkova, Yu.S. Alexandrovich, O.N. Titova, N.A. Kuzubova,
V.A. Volchkov, D.P. Piskunov, M.N. Bakholdina, F.I. Bitakova* 352

**Long-term effects of COVID-19 in patients
according to the functional lung imaging
in radiation therapy**
*V.P. Zolotnitskaya, A.A. Speranskaya, N.A. Kuzubova,
O.N. Titova, O.V. Amosova* 360

**Postcovid syndrome: risk factors,
pathogenesis, diagnosis and treatment
of patients with respiratory damage
after COVID-19 (overview)**
T.N. Bilichenko 367

**Acute respiratory infections: current clinical
recommendations. Focus on the issues
of phytotherapy**
*V.A. Belov, E.P. Karpova, A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina,
I.V. Lepiseva, V.I. Svintsitskaya* 376

**Diagnosis of bacteriologically unconfirmed
pulmonary tuberculosis (literature review)**
*T.E. Tyulkova, T.K. Lugovkina, D.M. Kutuzova,
N.F. Khabibullina* 387

**A patient with severe bronchial asthma:
biological therapy vs systemic corticosteroids**
O.N. Titova, N.A. Kuzubova, D.B. Sklyarova 393

OTORHINOLARYNGOLOGY

**Pediatric otogenic cerebral venous
sinus thrombosis**
N.E. Kuznetsova, I.M. Veshkurtseva, T.B. Kuznetsova 399

**Rational approach to the treatment
of otitis externa**
A.V. Gurov, A.V. Muzhichkova 404

**Patient management with maxillary
sinus cysts**
*S.A. Karpishchenko, A.Y. Zernitsky, O.E. Vereshchagina,
E.V. Bolozneva, E.A. Zueva, A.I. Kuprik* 411

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351

Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести

С.С. Байрамова¹, О.В. Цыганкова^{1,2}, К.Ю. Николаев¹¹НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: тяжелая внебольничная пневмония (ВБП) вносит существенный вклад в структуру инвалидизации и смертности населения, в связи с чем ее своевременная диагностика и лечение способствуют профилактике осложнений и сохранению трудоспособности. Потенциальным биомаркером для ранней диагностики тяжелой ВБП является прокальцитонин (ПКТ) плазмы.

Цель исследования: оценка уровня ПКТ, определенного новым полуколичественным экспресс-тестом (ЭТ), как биомаркера, ассоциированного со степенью тяжести ВБП.

Материал и методы: в исследование включено 123 пациента, госпитализированных с диагнозом «внебольничная пневмония». В первые 24 ч с момента госпитализации всем пациентам проведены общеклинические обследования, обзорная рентгенография органов грудной клетки, при помощи нового полуколичественного ЭТ и количественного теста определен уровень ПКТ плазмы. По результатам обследований пациенты были разделены на 2 группы: госпитализированные в профильное пульмонологическое отделение со средней степенью тяжести пневмонии (n=117) и госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), имеющие тяжелую степень тяжести заболевания (n=6); средний возраст составил 49,1±21,1 и 55,7±17,5 года соответственно (p=0,460).

Результаты исследования: для больных с ВБП, госпитализированных в профильное отделение, были характерны отрицательные и пограничные значения ПКТ ЭТ: показатели <0,5 нг/мл зафиксированы у 70,1% пациентов, уровни в диапазоне ≥0,5, но <2 нг/мл — у 21,4% (p=0,001). Для пациентов с ВБП в ОРИТ характерными оказались положительные значения ПКТ ЭТ: ≥2 нг/мл, но <10 нг/мл — у 16,7%, ≥10 нг/мл — у 66,7% (p=0,001). Показатели количественного ПКТ были значительно выше у пациентов с тяжелой ВБП — 10,80 [4,21; 61,63] нг/мл и 0,14 [0,09; 0,67] нг/мл (p=0,003). Для ПКТ ЭТ ≥2 нг/мл в отношении тяжелой ВБП оптимальная чувствительность составила 83,3%, специфичность — 91,5%, площадь под ROC-кривой — 0,87. Диагностическая значимость оценена как очень хорошая.

Заключение: новый ПКТ ЭТ плазмы может быть использован на первых этапах диагностики тяжелой ВБП у стационарных больных, что позволит оптимизировать их маршрутизацию в рамках лечебно-профилактического учреждения и, соответственно, определить выбор тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полуколичественный прокальцитонин экспресс-тест плазмы, внебольничная пневмония, тяжесть состояния.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю. Новый полуколичественный экспресс-тест на прокальцитонин у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией различной степени тяжести. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):344–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351.

New semi-quantitative rapid test for procalcitonin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia of varying severity

S.S. Bayramova¹, O.V. Tsygankova^{1,2}, K.Yu. Nikolaev¹¹Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: severe community-acquired pneumonia (CAP) makes a significant contribution to the structure of population disability and mortality, therefore, its timely diagnosis and treatment are conducive to the prevention of complications and the preservation of working capacity. A potential biomarker for the early diagnosis of severe CAP is plasma procalcitonin (PCT).

Aim: to evaluate the PCT level, determined by a new semi-quantitative rapid test (RT), as a biomarker associated with the CAP severity.

Patients and Methods: the study included 123 patients hospitalized with a diagnosis of community-acquired pneumonia. In the first 24 hours of hospitalization, all patients underwent general clinical examination and chest X-ray examination. The level of PCT plasma was determined using a new semi-quantitative RT and quantitative test. According to the results of the examinations, the patients were divided into 2 groups: hospitalized in the specialized pulmonology department with moderate severity of pneumonia (n=117) and hospitalized in the intensive care unit (ICU) with severe disease severity (n=6); the mean age was 49.1±21.1 and 55.7±17.5 years, respectively (p=0.460).

Results: for patients with CAP hospitalized in the specialized department, negative and borderline values of PCT RT prevailed: indicators <0.5 ng/mL were recorded in 70.1% of patients, levels ranged ≥0.5, but <2 ng/mL — in 21.4% (p=0.001). Positive values of PCT RT prevailed in patients with in the ICU: ≥2 ng/mL, but <10 ng/mL — in 16.7%, ≥10 ng/mL — in 66.7% (p=0.001). The indicators of quantitative PCT were

significantly higher in patients with severe CAP — 10.80 [4.21; 61.63] ng/mL and 0.14 [0.09; 0.67] ng/mL ($p=0.003$). PCT RT ≥ 2 ng/mL with respect to severe CAP, the optimal sensitivity was 83.3%, specificity — 91.5%, the area under the ROC curve — 0.87. The diagnostic significance was assessed as very good.

Conclusion: the new plasma PCT RT can be used at the first stages of the diagnosis of severe CAP in inpatients, which will optimize intrahospital routing of patients in medical and preventive treatment facility and, respectively, determine the treatment tactics.

KEYWORDS: semi-quantitative plasma procalcitonin rapid test, community-acquired pneumonia, condition severity.

FOR CITATION: Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu. New semi-quantitative rapid test for procalcitonin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia of varying severity. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):344–351 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-344-351.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, в частности внебольничная пневмония (ВБП), являются четвертой по значимости причиной смерти во всем мире [1, 2]. По данным Росстата за 2018 г., показатель заболеваемости ВБП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017 г., т. е. отмечена тенденция к росту (на 19,1%) числа заболевших ВБП. В 2020 г. в России было зафиксировано 2,7 млн случаев заболеваний ВБП, что в 2,5 раза выше, чем в 2019 г., такой прирост, вероятно, был обусловлен вспышкой SARS-CoV-2-инфекции [3]. В настоящее время заболеваемость и потребность в госпитализации по причине тяжелого течения пневмонии растут. Согласно статистике эпиднадзора США до 20% пациентов с ВБП требуют госпитализации в стационар, у 21% отмечается тяжелая форма ВБП с необходимостью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а 26% нуждаются в искусственной вентиляции легких [4].

Тяжелая ВБП — это особая форма заболевания различной этиологии с проявлениями выраженной дыхательной недостаточности и/или признаками тяжелого сепсиса, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом и требующая интенсификации терапии [5]. Зарегистрированное в России число летальных случаев от ВБП в 2020 г. увеличилось почти в 12 раз по сравнению с 2019 г. (65 232 и 5484 случая среди всего населения соответственно), составив 44,45 на 100 тыс. населения [6, 7]. Учитывая высокую летальность от тяжелой пневмонии, одним из первоочередных положений является оценка степени тяжести заболевания, оценка прогноза и принятие решения о месте нахождения пациента в пределах лечебно-профилактического учреждения [6]. Изучение различных клинических, лабораторных, генетических маркеров для прогнозирования течения как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний является актуальной задачей современной медицины [8–10]. Для своевременной оценки риска неблагоприятного исхода и, соответственно, тяжести состояния госпитализированного пациента с ВБП используются различные методики. Самыми ранними, но по-прежнему не утратившими актуальности являются шкалы клинической оценки PSI (Pneumonia Severity Index), CRB-65 (Confusion, Respiratory rate, Blood pressure, age) и CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, age). Позднее для оценки тяжести ВБП были созданы другие шкалы, такие как SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH), A-DROP (Age, Dehydration, Respiratory failure, Orientation disturbance, blood Pressure) и CAP-PIRO (Community-Acquired Pneumonia, Predisposition, Insult, Response, Organ dysfunction), которые не получили широкого распространения ни в России, ни за рубежом. К сожалению, вышеупомянутые шкалы как самостоятельные

инструменты прогнозирования не обладают достаточной точностью, а результаты оценки состояния пациентов с их помощью не являются убедительным основанием для перевода пациента в ОРИТ [7, 11]. В связи с этим в клиническую практику повсеместно входит определение биомаркеров для верификации тяжелой ВБП. Потенциальными биомаркерами, позволяющими с высокой вероятностью прогнозировать смертность и госпитализацию в ОРИТ больных с ВБП, являются С-реактивный белок (СРБ) [11, 12], проадренomedулин [13], лактатдегидрогеназа и прокальцитонин (ПКТ) [13, 14].

По мнению ряда авторов, ПКТ может служить универсальным биомаркером, отражающим тяжесть ВБП [11, 13–15]. Вместе с тем в доступной нам научной литературе представлены единичные работы, посвященные изучению связи между ПКТ и тяжелой ВБП [16–19]. В связи с этим оценка ПКТ при помощи ПКТ экспресс-теста (ПКТ ЭТ) как универсального биомаркера, определяющего тяжесть ВБП, имеет большое практическое значение [20].

Цель исследования: оценка уровня ПКТ, определенного новым полуколичественным ЭТ, как биомаркера, ассоциированного со степенью тяжести ВБП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В одномоментное сравнительное исследование вошло 123 пациента, госпитализированных в ГБУЗ НСО «ГКБСМП № 2» с диагнозом «внебольничная пневмония» (в соответствии с критериями Российского респираторного общества 2014 г.), среди них мужчины и женщины старше 18 лет, амбулаторно не получавшие антибактериальную терапию. Медиана времени от начала заболевания составила 7 дней, а верхний и нижний квартили — 4 и 10 дней соответственно. Всеми участниками исследования подписано добровольное информированное согласие. *Критерии невключения:* острые и/или обострение хронического инфекционного заболевания на момент включения в исследование, верифицированное онкологическое заболевание, аллергические заболевания органов дыхательной системы, «стрессовая» гипергликемия, предиабет, сахарный диабет 1 типа и другие, более редкие типы диабета, острый коронарный синдром менее чем за полгода до включения в исследование, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака менее чем за 30 сут до включения в исследование, тяжелая степень почечной недостаточности, определяемая при значении расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) менее 15 мл/мин/1,73 м², печеночная недостаточность (тяжелой степени по Чайлд — Пью, класс С), тяжелые травмы, ожоги, полостные операции менее чем за 30 сут до включения в исследование, проведение терапии антибиотиками менее чем за 30 сут до включения в исследование.

В первые 24 ч с момента госпитализации всем пациентам проведены сбор анамнеза и физикальное обследование, выполнены общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, электрокардиография, рентгенографическое исследование органов грудной полости. Также в 1-е сутки госпитализации и до начала антибактериальной терапии всем исследуемым определено значение ПКТ плазмы при помощи иммунохроматографического полуколичественного ПКТ ЭТ («Прокальцитонин Тест», научно-производственное объединение «БиоТест», Россия); интерпретация результатов осуществлялась по интенсивности окрашивания тестовой полосы (диапазон градуировки полос ПКТ ЭТ от 0 до 10 нг/мл). Показатели <0,5 нг/мл нами расценивались как отрицательные, в диапазоне от 0,5 до <2 нг/мл — как пограничные, высокими считались значения экспресс-теста от 2 до <10 нг/мл, очень высокими — ≥ 10 нг/мл [15, 16, 19]. Наряду с ПКТ ЭТ определялась количественная концентрация ПКТ в плазме методом твердофазного иммуноферментного анализа («Прокальцитонин ИФА-Бест»). Риск летального исхода больных с ВБП рассчитывали по шкале CRB-65.

Исходя из степени тяжести состояния, определенной на основании комплексной клинико-лабораторной оценки, в том числе данных рентгенографии, показателей общего анализа крови, биохимических параметров, с учетом набранных баллов по шкале CRB-65, пациенты были разделены на 2 группы: госпитализированные в профильное пульмонологическое отделение ($n=117$) и госпитализированные в ОРИТ ($n=6$). Группа пациентов, находящихся в профильном отделении, состояла из 61 (52,1%) женщины и 56 (47,9%) мужчин, средний возраст $49,1 \pm 21,1$ года. Группа пациентов, маршрутизированных в ОРИТ, состояла из 4 (66,7%) женщин и 2 (33,3%) мужчин, средний возраст $55,7 \pm 17,5$ года. Группа тяжелых больных ($n=6$) была исходно госпитализирована в ОРИТ, пациентов, переведенных в ОРИТ в ходе госпитализации, в данном исследовании не было.

Среди больных, госпитализированных в профильное отделение, признаки дыхательной недостаточности (ДН) отмечались у 58 человек: ДН I степени — у 45 (38,5%) человек, ДН II степени — у 13 (11,1%). Среди тяжелых больных, госпитализированных в ОРИТ, признаки ДН I степени обнаружены у 1 (16,7%) пациента, ДН II степени — у 5 (83,3%).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 20.0. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова — Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD); при ненормальном распределении — медиана (Me), верхний и нижний квартили (Q1; Q3). Для сравнения переменных в двух группах в случае нормального распределения признаков использовался t-тест Стьюдента, для переменных с отличным от нормального распределением применялся непараметрический U-критерий Манна — Уитни. При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Связи между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Зависимость чувствительности и специфичности ПКТ ЭТ от прогностических оценок строилась с использованием ROC-кривой при проведении ROC-анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определено, что сравниваемые группы не различались по возрасту, температуре тела, показателям лейкоцитов в общем анализе крови. Анализ клинико-лабораторной картины выявил статистически значимые различия в следующих показателях: артериальное давление (АД) систолическое и диастолическое, частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), сатурация (SpO_2), уровень эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови показатели количественного ПКТ, общего белка, альбумина, СРБ и натрия также имели различия (табл. 1). Стоит отметить, что группы не различались по сроку забора крови на ПКТ от начала заболевания ($p=0,721$), уровню некоторых острофазовых показателей (фибриногена ($p=0,192$) и уровню лейкоцитов ($p=0,050$), причем различия последнего находились на грани статистической значимости).

При стратификации риска летального исхода у пациентов с ВБП по шкале CRB-65 наличие каждого признака оценивается в 1 балл, общая сумма может варьировать от 0 до 4 баллов, риск летального исхода возрастает по мере увеличения суммы баллов [10]. Обнаружено, что у 79 (67,5%) больных, находящихся в профильном отделении, вероятность летального исхода не превышала 1,2%, у 38 (32,5%) человек риск составил 8,15%. Для пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, риск летального исхода до 8,15% зафиксирован у 5 (83,3%) больных, у 1 (16,7%) больного значение риска составило 31%. Таким образом, мы определили, что большее количество пациентов с тяжелой ВБП имели количество баллов по шкале CRB-65 ≥ 1 и, соответственно, более высокий риск летального исхода, чем пациенты с нетяжелой ВБП ($p=0,001$) (табл. 2).

Выявлено, что для больных с ВБП, госпитализированных в профильное отделение, были характерны отрицательные и пограничные значения ПКТ ЭТ: показатели <0,5 нг/мл зафиксированы у 70,1% пациентов, уровни в диапазоне $\geq 0,5$, но <2 нг/мл наблюдались у 21,4% ($p=0,001$). Для пациентов с ВБП в ОРИТ характерными оказались положительные значения ПКТ ЭТ: ≥ 2 нг/мл, но <10 нг/мл — у 16,7%, ≥ 10 нг/мл — у 66,7% больных ($p=0,001$). Показатели количественного ПКТ были значительно выше среди пациентов с тяжелой ВБП: 10,80 [4,21; 61,63] нг/мл и 0,14 [0,09; 0,67] нг/мл ($p=0,003$). Таким образом, значительное повышение ПКТ ЭТ напрямую связано со степенью тяжести ВБП (табл. 3).

Для определения диагностической значимости нового полуколичественного ПКТ ЭТ в детекции тяжелых ВБП использовали ROC-анализ (см. рисунок). Для ПКТ ЭТ ≥ 2 нг/мл в отношении тяжелой ВБП оптимальная чувствительность составила 83,3%, специфичность — 91,5%, площадь под ROC-кривой — 0,87. Диагностическая значимость оценена как очень хорошая.

Мы провели корреляционный анализ для оценки взаимосвязи показателей полуколичественного ПКТ ЭТ с клинико-биохимическими и инструментальными показателями у пациентов с нетяжелой и тяжелой ВБП (табл. 4).

При корреляционном анализе по Спирмену выявлены значимые положительные связи общего уровня ПКТ ЭТ и ЧСС (0,234, $p=0,011$); ЧДД (0,273, $p=0,003$); со степенью ДН (0,289; $p=0,002$) и количеством баллов по шкале CRB-65 (0,264; $p=0,004$) и отрицательные корреляции с уровнем оксигенации крови (-0,349, $p=0,001$); общим белком

Таблица 1. Характеристика пациентов с ВБП, госпитализированных в профильное отделение и ОРИТ**Table 1.** Characteristics of patients with CAP hospitalized in the specialized department and ICU

Показатель Indicator	Пациенты с нетяжелой ВБП Patients with mild CAP (n=117)	Пациенты с тяжелой ВБП Patients with severe CAP (n=6)	p
Мужчины / Men, n (%)	56 (47,9)	2 (33,3%)	0,087
Возраст, лет / Age, years, M±SD	49,1±21,1	55,7±17,5	0,460
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg, Me [Q1; Q3]	120,0 [110,0; 130,0]	85,0 [77,5; 122,5]	0,012
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg, Me [Q1; Q3]	80,0 [70,0; 80,0]	70,0 [42,5; 70,0]	0,040
ЧСС в минуту / HR per minute, M±SD	85,15±9,5	108,5±11,3	0,001
ЧДД в минуту / RR per minute, Me [Q1; Q3]	17,0 [17,0; 18,0]	25,0 [21,7; 26,2]	0,001
SpO ₂ %, Me [Q1; Q3]	95,0 [94,0; 97,0]	82,5 [72,0; 90,2]	0,001
Температура тела, °C / Body temperature, °C, Me [Q1; Q3]	37,4 [37,0; 38,0]	38,2 [37,25; 38,5]	0,231
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / WBC count, 10 ⁹ /L, Me [Q1; Q3]	8,9 [6,5; 12,0]	13,4 [8,4; 20,3]	0,050
Эритроциты, 10 ¹² /л / RBC count, 10 ¹² /L, M±SD	4,1±0,6	3,4±0,7	0,005
Гемоглобин, г/л / Hgb count, g/L, M±SD	124,0±16,7	102,0±27,7	0,003
Тромбоциты, 10 ¹² /л / Platelets, 10 ¹² /L, Me [Q1; Q3]	224,0 [160,0; 272,0]	118,0 [65,7; 175,7]	0,006
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h, Me [Q1; Q3]	18,0 [12,0; 32,0]	31,0 [26,0; 46,5]	0,042
СРБ, мг/л / CRP, mg/L, Me [Q1; Q3]	10,8 [5,5; 12,0]	24,0 [10,6; 48,0]	0,012
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L, Me [Q1; Q3]	4,7 [3,7; 6,3]	6,0 [4,2; 9,1]	0,192
Общий белок, г/л / Total protein, g/L, M±SD	70,4±9,4	55,2±8,9	0,001
Альбумин, г/л / Albumin, g/L, M±SD	37,0±4,9	26,3±7,2	0,001
Калий, мМ/л / Potassium, mmol/L, Me [Q1; Q3]	4,4 [4,0; 4,6]	4,1 [4,0; 4,5]	0,248
Натрий, мМ/л / Sodium, mmol/L, M±SD	139,3±3,1	131,6±5,0	0,001
АЛТ, Ед/л / ALT, u/l, Me [Q1; Q3]	21,8 [14,6; 38,2]	19,0 [14,2; 46,3]	0,897
АСТ, Ед/л / AST, u/L, Me [Q1; Q3]	23,7 [19,2; 37,5]	65,0 [15,7; 91,7]	0,257
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L, Me [Q1; Q3]	73,5 [65,0; 83,0]	93,5 [62,7; 161,5]	0,408
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L, Me [Q1; Q3]	5,3 [4,8; 6,0]	5,5 [4,0; 8,1]	0,706
ПКТ количественный, нг/мл / Quantitative PCT, ng/mL, Me [Q1; Q3]	0,14 [0,09; 0,67]	10,80 [4,21; 61,63]	0,003

Примечание. АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; SPO₂ — сатурация; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин, АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза.

Note. BP — blood pressure; HR — heart rate; RR — respiratory rate; SPO₂ — saturation; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein; PCT — procalcitonin, ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Таблица 2. Распределение пациентов с ВБП в зависимости от оценки по шкале CRB-65**Table 2.** Distribution of patients with CAP depending on the CRB-65 score

Оценка по шкале CRB-65, баллы CRB-65 score, points	Профильное отделение (n=117) Profile department (n=117)	ОРИТ (n=6) / ICU (n=6)	Риск летального исхода, % Risk of fatal outcome, %	p
0	79 (67,5%)	0	1,2	0,001
1-2	38 (32,5%)	5 (83,3%)	8,15	0,001
3-4	0 (0%)	1 (16,7%)	31	0,001

(-0,211; p=0,022) и альбумином (-0,221; p=0,017) в группе пациентов, получающих лечение в профильном отделении.

У пациентов, находящихся в ОРИТ, корреляций ПКТ ЭТ с изучаемыми параметрами не зафиксировано.

Таблица 3. Показатели полуколичественного ПКТ ЭТ и количественного ПКТ у больных с тяжелой и нетяжелой ВБП
Table 3. Indicators of semi-quantitative PCT RT and quantitative PCT in patients with severe and non-severe CAP

Показатель Indicator	Пациенты с нетяжелой ВБП Patients with mild CAP (n=117)	Пациенты с тяжелой ВБП Patients with severe CAP (n=6)	p
ПКТ ЭТ <0,5 нг/мл / PCT RT <0.5 ng/mL, n (%)	82 (70,1)	1 (16,7)	0,001
0,5 нг/мл ≤ПКТ ЭТ <2 нг/мл / 0.5 ng/mL ≥PCT RT <2 ng/mL, n (%)	25 (21,4)	0 (0)	0,001
2 нг/мл ≤ПКТ ЭТ <10 нг/мл, n (%) / 2 ng/mL ≥PCT RT <10 ng/mL, n (%)	3 (2,6)	1 (16,7)	0,001
ПКТ ЭТ ≥10 нг/мл / PCT RT ≥10 ng/mL, n (%)	7 (6,0)	4 (66,7)	0,001
ПКТ ЭТ положительный (≥0,5 нг/мл) / PCT RT positive (≥0.5 ng/mL), n (%)	35 (29,9)	5 (83,3)	0,001
ПКТ количественный, нг/мл / Quantitative PCT, ng/mL, Me [Q1; Q3]	0,14 [0,09; 0,67]	10,80 [4,21; 61,63]	0,003

Примечание. ПКТ — прокальцитонин, ПКТ ЭТ — прокальцитонин экспресс-тест.

Note. PCT — procalcitonin, RT — procalcitonin rapid test.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследовательский интерес, касающийся роли ПКТ в качестве маркера бактериальной инфекции легких, отражается в большом количестве публикаций по этой проблематике. Также ПКТ рассматривается для ранней диагностики инфекционных осложнений после больших оперативных вмешательств и сепсиса. Его уровень в крови >0,5 нг/мл рассматривается как универсальный маркер системного бактериального воспаления [21, 22]. Взаимосвязи уровней ПКТ и степени тяжести ВБП составили предмет научного интереса в работе W.H. Self et al. [23]. Было проведено многоцентровое перспективное когортное исследование с участием 2320 больных с ВБП, где оценивались риски вазопрессорной поддержки и искусственной вентиляции легких. Авторами установлена прямая связь между значениями ПКТ и степенью тяжести ВБП. Так, при концентрации ПКТ ≥10 нг/мл риск вазопрессорной поддержки и искусственной вентиляции легких у больных с ВБП составлял 22,4%. В исследовании [24] изучалась прогностическая ценность ПКТ у 350 больных, госпитализированных с ВБП. Обнаружено, что у больных с летальным исходом значения ПКТ были существенно выше, чем у выживших пациентов. По мнению авторов, ПКТ может служить достоверным прогностическим биомаркером в моделировании исхода у лиц, госпитализированных по поводу ВБП.

Таким образом, максимально раннее определение ПКТ может быть полезно в качестве срочного диагностического теста для определения тактики лечения, маршрутизации с потенциальным снижением рисков развития осложнений и смертности у пациентов с системной инфекцией бактериального генеза. В России для определения ПКТ экспресс-методом имеется единственная запатентованная и финансово доступная полуколичественная тест-система [20], которая и составила предмет изучения в нашем исследовании в связи с различными клинико-лабораторными параметрами ВБП разной степени тяжести у госпитализированных пациентов.

Нами в клинических условиях показано, что более высокие значения ПКТ ЭТ регистрируются у тех пациентов, которые имеют неблагоприятные изменения общеклинических маркеров степени тяжести ВБП (более низкие показатели систолического и диастолического АД, уровня сатурации крови кислородом, более высокие значения ЧСС и ЧДД) и госпитализированы в ОРИТ, в то время как клас-

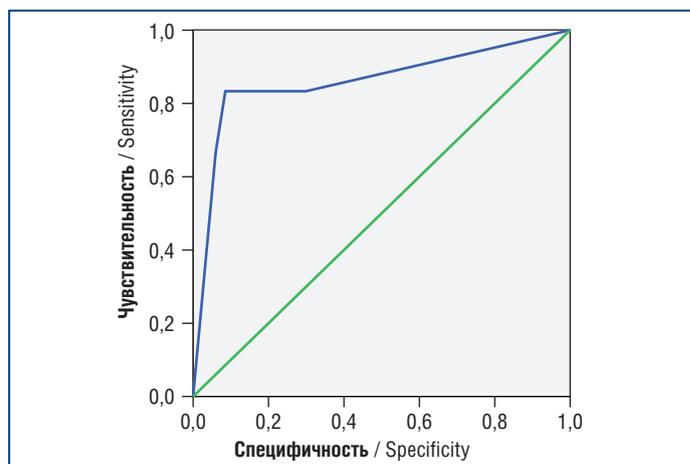


Рисунок. ROC-кривая для высоких значений ПКТ ЭТ (≥2 нг/мл) в отношении риска госпитализаций больных с ВБП в ОРИТ

Figure. ROC curve for cut-off values of PCT RT (≥2 ng/mL) regarding to the risk of patient hospitalization with CAP in the ICU

сические острофазовые маркеры (уровни СРБ, фибриногена, лейкоцитов) у пациентов, которые были маршрутизированы в отделение пульмонологии и ОРИТ, не отличались. Последнее объясняется данными литературы, свидетельствующими о том, что механизм продукции ПКТ при индукции бактериальной инфекции запускается быстрее и отличается от характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как фактор некроза опухолей α, интерлейкины 6 и 10, СРБ [6, 12, 17].

Выявленные особенности подтверждены при корреляционном анализе в группе пациентов с пневмонией средней степени тяжести (госпитализированные в профильное отделение): прямая корреляция ПКТ ЭТ и ЧСС, ЧДД со степенью ДН и количеством баллов по шкале CRB-65 и обратные корреляции с уровнем оксигенации крови, общим белком и альбумином. Данное пилотное исследование может служить отправной точкой для масштабных рандомизированных научных проектов, оценивающих не только концентрацию ПКТ ЭТ у пациентов, маршрутизированных в различные отделения стационара, но и их прогноз, в том числе уровень летальности. Отсутствие статистически значимых корреляционных связей в группе пациентов с тяжелой

Таблица 4. Корреляционные связи ПКТ ЭТ с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у больных с нетяжелой и тяжелой ВБП**Table 4.** Correlations of PCT RT with clinical, laboratory and instrumental indicators in patients with mild and severe CAP

Показатель Indicator	Пациенты с нетяжелой ВБП / Patients with mild CAP (n=117)		Пациенты с тяжелой ВБП / Patients with severe CAP (n=6)	
	r	p	r	p
Возраст / Age	0,117	0,208	-0,185	0,725
Систолическое АД / Systolic BP	-0,131	0,160	-0,033	0,950
Диастолическое АД / Diastolic BD	-0,132	0,146	0,270	0,680
ЧСС / HR	0,234	0,011	0,427	0,404
ЧДД / RR	0,273	0,003	-0,367	0,475
SpO ₂	-0,349	0,001	-0,624	0,183
Степень ДН / Respiratory distress stage	0,289	0,002	0,141	0,789
Температура тела / Body temperature	0,114	0,222	0,494	0,320
Лейкоциты / WBC count	-0,021	0,822	0,494	0,320
Эритроциты / RBC count	-0,140	0,133	0,463	0,355
Гемоглобин / Hgb count	-0,052	0,577	0,309	0,552
Тромбоциты / Platelet count	-0,076	0,415	-0,791	0,111
СОЭ / ESR	0,090	0,365	-0,889	0,111
СРБ / CRP	-0,003	0,978	0,001	0,998
Фибриноген / Fibrinogen	0,029	0,768	0,339	0,510
Общий белок / Total protein	-0,211	0,022	-0,123	0,816
Альбумин / Albumin	-0,221	0,017	-0,154	0,770
Калий / Potassium	0,065	0,530	0,247	0,637
Натрий / Sodium	-0,187	0,067	0,309	0,552
АЛТ / ALT	0,057	0,553	0,617	0,192
АСТ / AST	0,130	0,176	0,001	0,987
Креатинин / Creatinine	0,037	0,695	0,494	0,320
Глюкоза / Glucose	0,026	0,787	0,062	0,908
CRB-65	0,264	0,004	0,224	0,670

Примечание. r — ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

Note. r is Spearman's rank correlation coefficient.

пневмонией в нашей работе, вероятно, обусловлено малым количеством пациентов, что является ограничением проведенного исследования, и требует дальнейшего изучения на больших выборках. Нами получена хорошая диагностическая значимость значений ПКТ ЭТ ≥ 2 нг/мл в оценке необходимости госпитализации в ОРИТ по данным ROC-анализа с высоким уровнем чувствительности и специфичности. Важно отметить, что вирусные инфекции, даже имеющие тяжелое течение, аллергические нарушения, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, отторжение трансплантата обычно не приводят к заметному повышению ($>2,0$ нг/мл) содержания ПКТ [17, 19, 21].

Полученные нами данные о значимости нового ПКТ ЭТ как фактора, который необходимо учитывать при марш-

рутизации пациентов в условиях стационара, согласуются с результатами других исследователей, подчеркивающих прогностическую ценность количественного определения ПКТ при ВБП. Опубликованный в 2016 г. метаанализ, включающий 21 клиническое исследование, показал, что уровень ПКТ является хорошим предиктором летального исхода при ВБП и ассоциирован с необходимостью в госпитализации в ОРИТ [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели нового полуколичественного ПКТ ЭТ, определенные в первые сутки у пациентов с ВБП, не получавших ранее антибактериальную терапию, выше у тех, кто

находится в ОРИТ, по сравнению с больными, получающими лечение в профильном пульмонологическом отделении. Прямая ассоциация высоких уровней ПКТ ЭТ с клинико-лабораторными маркерами степени тяжести ВБП может способствовать выбору верной маршрутизации пациентов в рамках лечебно-профилактического учреждения. Значения ПКТ ЭТ ≥ 2 нг/мл могут рассматриваться как одно из показаний для перевода пациента в ОРИТ.

Литература

- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806–1812. DOI: 10.1093/cid/cix647.
- Круглякова Л.В., Нарышкина С.В., Оди́рев А.Н. Современные аспекты внебольничной пневмонии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019;(71):120–134. DOI: 10.12737/article_5c89acc410ef3.79881136.
- Федеральная служба государственной статистики. (Электронный ресурс.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 27.05.2022).
- Garnacho-Montero J., Barrero-Garcia I., Gomez-Prieto M.G., Martin-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(9):667–677. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403.
- Фесенко О.В., Синопальников А.И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза. *Практическая пульмонология.* 2014;(2):20–26.
- Song Y., Sun W., Dai D. et al. Prediction value of procalcitonin combining CURB-65 for 90-day mortality in community-acquired pneumonia. *Exp Rev Respir Med.* 2021;15(5):689–696. DOI: 10.1080/17476348.2021.1865810.
- Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология.* 2022;(1):6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
- Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. *Атеросклероз.* 2017;13(4):42–46. DOI: 10.15372/ATER20170407.
- Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(2):128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.
- Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Куимов А.Д. и др. Многофакторное прогнозирование отдаленных исходов у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Кардиология.* 2017;57(8):28–33. DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2019.
- Moberg A.B., Jensen A.R., Paues J., Magnus F. C-reactive protein influences the doctor's degree of suspicion of pneumonia in primary care: a prospective observational study. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):210–216. DOI: 10.1080/13814788.2020.1852547.
- Ito A., Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.
- Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
- Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15(1):15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7.
- Николаев К.Ю., Цыганкова О.В., Байрамова С.С. Значимость нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в определении тяжести внебольничной пневмонии. *Медицинский алфавит.* 2020;(27):11–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-2.
- Байрамова С.С., Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Тузовская О.В. Клиническое значение определения прокальцитонина в диагностике сепсиса. *Медицинский алфавит.* 2021;(32):30–34. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-30-34.
- Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Ших Е.В. Потенциальные возможности мониторинга концентрации прокальцитонина при проведении антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018;63(1–2):32–37. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.

- Байрамова С.С., Николаев К.Ю., Цыганкова О.В. Применение нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии. *Терапевтический архив.* 2021;93(3):279–282. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654.
- Велиев С.Н., Афиногенова Г.Н., Гудкова И.А. Тест-система для иммунохроматографического определения прокальцитонина в образцах цельной крови, сыворотке или плазме с целью экспресс-диагностики сепсиса. Патент на полезную модель RU169868U1. Опубл. 04.04.2017.
- Dudognon D., Levy C., Chalumeau M. et al. Diagnostic Accuracy of Routinely Available Biomarkers to Predict Bacteremia in Children with Community-Acquired Pneumonia: A Secondary Analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009–2018. *Front Pediatr.* 2021;9:684628. DOI: 10.3389/fped.2021.684628.
- Ozkaya S., Omercikoglu S., Altunbas E. et al. Association of acute phase reactants with prognostic scores in community acquired pneumonia. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(2(B)):614–618. DOI: 10.47391/JPMA.630.
- Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J. et al. Procalcitonin as an early marker of the need for invasive respiratory or vasopressor support in adults with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2016;150(4):819–828. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.010.
- Guo S., Mao X., Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2018;19(1):193. DOI: 10.1186/s12931-018-0877-x.
- Liu D., Su L.X., Guan W. et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21(2):280–288. DOI: 10.1111/resp.12704.

References

- Ramirez J.A., Wiemken T.L., Peyrani P. et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis.* 2017;65(11):1806–1812. DOI: 10.1093/cid/cix647.
- Kruglyakova L.V., Naryshkina S.V., Odireev A.N. Modern aspects of community-acquired pneumonia. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration.* 2019;(71):120–134 (in Russ.). DOI: 10.12737/article_5c89acc410ef3.79881136.
- Federal State Statistics Service: official website. (Electronic resource.) URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (access date: 27.05.2022) (in Russ.).
- Garnacho-Montero J., Barrero-Garcia I., Gomez-Prieto M.G., Martin-Loeches I. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(9):667–677. DOI: 10.1080/14787210.2018.1512403.
- Fesenko O.V., Sinopalnikov A.I. Severe community-acquired pneumonia and prognosis rating scales. *Practicheskaya pulmonologiya.* 2014;(2):20–26 (in Russ.).
- Song Y., Sun W., Dai D. et al. Prediction value of procalcitonin combining CURB-65 for 90-day mortality in community-acquired pneumonia. *Exp Rev Respir Med.* 2021;15(5):689–696. DOI: 10.1080/17476348.2021.1865810.
- Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskiy B.Z. et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2022;(1):6–35 (in Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116.
- Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Lатынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Cardiovascular continuum: from risk factors to systolic heart failure. *Atherosclerosis.* 2017;13(4):42–46 (in Russ.). DOI: 10.15372/ATER20170407.
- Losier A., Dela Cruz Ch. New testing guidelines for community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(2):128–132. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000824.
- Lozhkina N.G., Khasanova M.Kh., Kuimov A.D. et al. Multifactorial prediction of long-term outcomes in patients who have undergone acute coronary syndrome without persistent ST segment elevation. *Cardiology.* 2017;57(8):28–33 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2017.8.10014.
- Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. 2019 (in Russ.).
- Moberg A.B., Jensen A.R., Paues J., Magnus F. C-reactive protein influences the doctor's degree of suspicion of pneumonia in primary care: a prospective observational study. *Eur J Gen Pract.* 2020;26(1):210–216. DOI: 10.1080/13814788.2020.1852547.
- Ito A., Ishida T. Diagnostic markers for community-acquired pneumonia. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):609. DOI: 10.21037/atm.2020.02.182.

14. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in Pneumonia-Beyond Procalcitonin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2004. DOI: 10.3390/ijms20082004.
15. Sager R., Kutz A., Mueller B., Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15(1):15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7.
16. Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V., Bayramova S.S. Significance of the new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in determining the severity of community-acquired pneumonia. *Medical alphabet.* 2020;(27):11–13 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-2.
17. Bayramova S.S., Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Tuzovskaya O.V. Clinical significance of the determination of procalcitonin in the diagnosis of sepsis. *Medical alphabet.* 2021;(32):30–34 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-30-34.
18. Lazareva N.B., Zhuravleva M.V., Prokof'ev A.B., Shikh E.V. Potential possibilities of monitoring the concentration of procalcitonin during antibiotic therapy of lower respiratory tract infections. *Antibiotics and chemotherapy.* 2018;63(1–2):32–37 (in Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00013.
19. Bayramova S.S., Nikolaev K.Yu., Tsygankova O.V. The use of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in the diagnosis of multisegmental community-acquired pneumonia. *Therapeutic archive.* 2021;93(3):279–282 (in Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654.
20. Veliev S.N., Afinogenova G.N., Gudkova I.A. Test system for immunochromatographic determination of procalcitonin in samples of whole blood, serum or plasma for the purpose of rapid diagnosis of sepsis. *Utility Model Patent RU169868U1.* Published 04.04.2017 (in Russ.).
21. Dudognon D., Levy C., Chalumeau M. et al. Diagnostic Accuracy of Routinely Available Biomarkers to Predict Bacteremia in Children with Community-Acquired Pneumonia: A Secondary Analysis of the GPIP/ACTIV Pneumonia Study in France, 2009–2018. *Front Pediatr.* 2021;9:684628. DOI: 10.3389/fped.2021.684628.
22. Ozkaya S., Omercikoglu S., Altunbas E. et al. Association of acute phase reactants with prognostic scores in community acquired pneumonia. *J Pak Med Assoc.* 2021;71(2(B)):614–618. DOI: 10.47391/JPMA.630.
23. Self W.H., Grijalva C.G., Williams D.J. et al. Procalcitonin as an early marker of the need for invasive respiratory or vasopressor support in adults with community-acquired pneumonia. *Chest.* 2016;150(4):819–828. DOI: 10.1016/j.chest.2016.04.010.
24. Guo S., Mao X., Liang M. The moderate predictive value of serial serum CRP and PCT levels for the prognosis of hospitalized community-acquired pneumonia. *Respir Res.* 2018;19(1):193. DOI: 10.1186/s12931-018-0877-x.
25. Liu D., Su L.X., Guan W. et al. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016;21(2):280–288. DOI: 10.1111/resp.12704.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Байрамова Сабина Саяровна — младший научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0002-4488-2493.

Цыганкова Оксана Васильевна — д.м.н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Николаев Константин Юрьевич — д.м.н., профессор, ведущий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-4601-6203.

Контактная информация: Цыганкова Оксана Васильевна, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН по государственному заданию «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактики и лечению», рег. № 122031700094-5.

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.06.2022.

Поступила после рецензирования 20.07.2022.

Принята в печать 12.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Sabina S. Bayramova — Junior Researcher at the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4488-2493.

Oksana V. Tsygankova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Therapy with Endocrinology and Occupational Pathology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; Senior Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Konstantin Yu. Nikolaev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkova str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4601-6203.

Contact information: Oksana V. Tsygankova, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Financial Disclosure: the study was carried out within the framework of the budget topic of Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS under the State Task "Epidemiological monitoring of the public health and the study of molecular-genetic and molecular-biological mechanisms of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment" reg. No 122031700094-5.

No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.06.2022.

Revised 20.07.2022.

Accepted 12.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359

Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности

Е.В. Волчкова¹, Ю.С. Александрович¹, О.Н. Титова², Н.А. Кузубова²,
В.А. Волчков³, Д.П. Пискунов⁴, М.Н. Бахолдина⁵, Ф.И. Битакова⁶

¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

⁴СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2», Санкт-Петербург, Россия

⁵СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на течение и исход заболевания и определить возможность использования уровня сурфактантного протеина D (surfactant protein D, SP-D) в сыворотке крови в качестве критерия эффективности лечения.

Материал и методы: выполнено проспективное рандомизированное исследование, в которое вошло 60 пациентов. Критерии включения: подтвержденная инфекция SARS-CoV-2; двусторонняя пневмония с поражением не менее 3-й степени по данным КТ; SpO₂ менее 92%. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (n=30) получали в дополнение к стандартной терапии сурфактант-терапию, во 2-й (n=30) — только стандартную терапию. Сурфактант вводили ингаляционно в дозе 150–300 мг/сут. Длительность сурфактант-терапии составила 10 сут. Анализировали значения газов крови, клинические параметры и уровень SP-D до и после лечения.

Результаты исследования: через 48 ч от начала терапии у пациентов из 1-й группы зарегистрировали статистически значимый прирост SpO₂ по сравнению с приростом у пациентов из 2-й группы (p=0,048). На 10-й день лечения у пациентов из 1-й группы по сравнению с пациентами из 2-й группы отмечали статистически значимое увеличение индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂) (266,82±10,5 мм рт. ст. против 199,67±11,7 мм рт. ст. соответственно, p=0,001), снижение частоты перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (27% против 67% соответственно, p=0,002), уменьшение длительности госпитализации (21,0 (15;25) сут против 27,0 (15;35) сут соответственно, p=0,05). Летальный исход зарегистрировали у 8 (27%) пациентов из 1-й группы и 18 (60%) пациентов из 2-й группы (p=0,001). Среди пациентов из 1-й группы с благоприятным исходом заболевания в 84% случаев сурфактант-терапия назначалась в более короткие сроки от начала заболевания, чем у больных, лечение которых было неэффективным (3±1,5 дня против 7±2,0 дня). Установлена устойчивая достоверная корреляция между SP-D и PaO₂ (r=420, p=0,001), между SP-D и PaO₂/FiO₂ (r=460, p=0,001).

Заключение: основными эффектами сурфактант-терапии являются более быстрое восстановление газового состава крови, снижение частоты переводов на ИВЛ, сокращение продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение летальности. Успех сурфактант-терапии сопряжен с ее ранним назначением. Сурфактант-терапия может быть рассмотрена в качестве дополнительного патогенетически обоснованного компонента в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Достоверно более высокий уровень SP-D отмечался у пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19, при прогрессировании и неблагоприятным исходе заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, пневмония, сурфактант, искусственная вентиляция легких, дыхательная недостаточность, сурфактантный протеин D, SP-D.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Волчкова Е.В., Александрович Ю.С., Титова О.Н. и др. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):352–359. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359.

Pulmonary surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Efficacy markers

E.V. Volchkova¹, Yu.S. Alexandrovich¹, O.N. Titova², N.A. Kuzubova²,
V.A. Volchkov³, D.P. Piskunov⁴, M.N. Bakholdina⁵, F.I. Bitakova⁶

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Multidisciplinary City Hospital No. 2, St. Petersburg, Russian Federation

⁵St. Petersburg City Pokrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

⁶I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the effect of pulmonary surfactant therapy in the complex treatment of severe community-acquired pneumonia caused by the SARS-CoV-2 on the disease course and outcome and to determine the possibility of using the level of surfactant protein D (surfactant protein D, SP-D) in blood serum as a criterion for the treatment efficacy.

Patients and Methods: a prospective randomized study included 60 patients. Inclusion criteria confirmed SARS-CoV-2; bilateral pneumonia with at least grade 3 of lesion according to CT; SpO₂ less than 92%. Patients were divided into two groups: group 1 (n=30) received surfactant therapy in addition to standard therapy, group 2 (n=30) received only standard therapy. Surfactant was administered by inhalation at a dose of 150–300 mg/day. The duration of surfactant therapy was 10 days. Arterial blood gas values, clinical parameters and SP-D levels were analyzed before and after treatment.

Results: 48 hours after the therapy start, a statistically significant increase in SpO₂ was registered in patients from group 1 versus an increase in patients from group 2 (p=0.048). On the 10th day of treatment, group 1 versus group 2 showed a statistically significant increase in the oxygenation index (PaO₂/FiO₂) (266.82±10.5 mmHg vs. 199.67±11.7 mmHg, respectively, p=0.001), a decrease in the frequency of artificial lung ventilation (ALV) (27% vs. 67%, respectively, p=0.002), length of hospital stay (21.0 (15;25) days vs. 27.0 (15;35) days, respectively, p=0.05). The fatal outcome was registered in 8 (27%) patients from group 1 and 18 (60%) patients from group 2 (p=0.001). Among patients from group 1 who had a favorable disease outcome, in 84% of cases surfactant therapy was prescribed in a shorter period from the disease onset versus patients whose treatment was ineffective (3±1.5 days vs. 7±2.0 days). A stable, reliable correlation was established between SP-D and PaO₂ (r= 420, p=0.001), between SP-D and PaO₂/FiO₂ (r=460, p=0.001).

Conclusion: the major effects of surfactant therapy are a faster recovery of the arterial blood gas, a decrease in the frequency of ALV, the length of hospital stay, and mortality. The success of surfactant therapy is associated with its early prescription. Surfactant therapy can be considered as an additional pathogenetically justified component in the complex treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2. Significantly higher levels of SP-D were observed in patients with severe pneumonia associated with COVID-19, with the disease progression and adverse outcome.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, surfactant, artificial lung ventilation, respiratory failure, surfactant protein D, SP-D.

FOR CITATION: Volchkova E.V., Alexandrovich Yu.S., Titova O.N. et al. Pulmonary surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Efficacy markers. Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):352–359 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая смертность при новой коронавирусной инфекции COVID-19, клиническим проявлением которой является двусторонняя пневмония, поставила перед специалистами здравоохранения задачи ранней диагностики, поиска эффективных методов профилактики и лечения осложнений, влияющих на исход заболевания. В период пандемии новой коронавирусной инфекции летальность в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) достигала 45–55% [1, 2]. У 3–4% пациентов регистрировалось развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), который, по результатам метаанализа, включавшего 10 815 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и ОРДС, являлся основной причиной смерти в 39% случаев (95% ДИ 23–56%) [1, 3, 4].

Важным звеном патогенеза развития ОРДС при COVID-19-ассоциированной пневмонии является снижение синтеза и функциональной активности легочного сурфактанта вследствие гибели альвеолоцитов 2-го типа, качественные изменения его фосфолипидного состава (увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот) и протеиновых компонентов [5–7].

В ряде работ отечественных и зарубежных ученых была отмечена возможность использования препаратов экзогенного сурфактанта в комплексном лечении и профилактике развития ОРДС и острого повреждения легких, в том числе вирусной этиологии, в связи с демонстрируемыми им патогенетически обоснованными эффектами: восстановление содержания фосфолипидов, предотвращение коллапса альвеол и микроателектазирования; повышение активности альвеолярных макрофагов; стимуляция синтеза эндогенного сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа; элиминация токсических веществ, вирусов, бактерий из альвеолярного пространства [8–12]. Однако результаты влияния сурфактант-терапии на показатели газообмена, тяжесть течения и исходы у взрослых пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС, представленные в научной литературе, неоднозначны [13, 14]. Большинство исследований носило ретроспективный характер, не отвечало на вопрос о преимуществах того или иного способа введения, длительности применения препарата, не включало

оценку эффективности терапии сурфактантом на основании маркерного профиля патологического процесса.

В ряде работ в качестве потенциального маркера повреждения альвеолоцитов 2-го типа и структуры аэрогемаического барьера предлагалось определять уровень сурфактантного протеина D (SP-D) в крови больных с ОРДС и интерстициальными заболеваниями легких [15–23].

Учитывая, что сурфактантные белки синтезируются в альвеолоцитах 2-го типа, которые экспрессируют рецептор ACE-2, являющийся целевым для SARS-CoV-2, можно предположить изменение уровня SP-D в зависимости от тяжести и прогноза пневмонии, ассоциированной с COVID-19, и возможности его использования для оценки эффективности сурфактант-терапии. В ряде отечественных и зарубежных работ SP-D рассматривается как потенциальный биомаркер и регулятор локального и системного воспаления при заболеваниях легких. Контроль его уровня в сыворотке при внебольничной пневмонии может отражать не только тяжесть заболевания, но и адекватность комбинированной терапии [1, 15, 24, 25].

Цель исследования: оценить влияние ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой внебольничной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на течение и исход заболевания и определить возможность использования уровня SP-D в сыворотке крови в качестве критерия эффективности лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было выполнено проспективное рандомизированное исследование, которое проводилось в условиях палат интенсивной терапии и ОРИТ СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2» и СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург.

В исследование включали пациентов старше 18 лет с тяжелой и крайне тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (подтверждено результатами ПЦР-диагностики), вирусным двусторонним полисегментарным поражением легких не менее 3–4-й степени по данным КТ, с нарушениями оксигенации (SpO₂ менее 92%), при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком более 6 л/мин. Иссле-

дование было одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2». Письменное информированное согласие получено от всех пациентов.

Критериями невключения являлись: возраст до 18 лет; нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ и проведение инвазивной механической вентиляции легких; продолжающиеся на момент скринингового обследования или имеющиеся в анамнезе сопутствующие заболевания, которые повышали риск перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) или могли привести к летальному исходу в течение 3 мес.; наличие в анамнезе состояний, потребовавших проведения ИВЛ; индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого препарата; беременность, период грудного вскармливания.

Методом случайной выборки были сформированы 2 группы (n=60), сопоставимые по полу, возрасту, клинически значимым сопутствующим заболеваниям и тяжести их течения, исходным параметрам газообмена, проценту поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии, степени активности воспалительного процесса (по данным лабораторных исследований: лейкоциты, лимфоциты, С-реактивный белок (СРБ)) (табл. 1). Критерием исключения стала необходимость в инвазивной вентиляции легких при поступлении.

Пациенты 1-й группы (n=30) получали ингаляции эмульсии препарата Сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия) в дополнение к стандартной терапии и респираторной поддержке. Пациенты 2-й группы (сравнения) (n=30) получали только стандартную терапию.

Пациентам обеих групп проводили лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике COVID-19, версии 13, 13.1, 2021 г.; методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», версия 2021 г., которое включало противовирусную, патогенетическую, антитромботическую, инфузионную, симптоматическую и антибактериальную терапию [4, 26]. С целью коррекции гипоксии проводилась респираторная поддержка, включающая высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли; СРАР-терапию в сочетании с прон-позицией; неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппарата Puritan Bennett 980, Covidien/Medtronic, США; «Авента-М», Россия) в режимах с заданным уровнем инспираторного давления (Pressure Support, ВІРАР) 14–24 см вод. ст. (минимальный уровень при сохранении комфорта пациента) и минимальной инспираторной фракцией кислорода для поддержания целевого значения SpO₂ (60–100%).

Дополнительную терапию пациентам 1-й группы проводили сурфактантом-БЛ, который вводили ингаляционно через компрессорный или mesh-небулайзер Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия) по следующей схеме: в дозе 1–1,5 мг/кг (в среднем 75 мг на 1 введение) 2 р/сут. Продолжительность терапии составляла от 3 до 5 сут (n=20) и 7–10 сут (n=10). Пациентам 1-й группы, получавшим сурфактант, в обязательном порядке проводилась персональная подготовка к ингаляции.

У пациентов при поступлении и через 10 дней лечения наряду с клиническими показателями анализировали следующие показатели: лейкоциты и лимфоциты крови (абсолютное число), СРБ (мг/л), D-димер (мг/мл), SpO₂ методом пульсоксиметрии, газы артериальной крови с определе-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов
Table 1. Baseline characteristics of patients

Показатель Indicator	1-я группа Group 1 (n=30)	2-я группа Group 2 (n=30)	p
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	18 (60)	19 (63)	0,61
Возраст, лет / Age, years	53 (30; 75)	58 (51; 68)	0,12
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	30,3 (25; 36)	28,5 (26; 34)	0,52
Сопутствующая патология, n (%) / Concomitant pathology, n (%):			
сердечно-сосудистые заболевания cardiovascular diseases	11 (36)	14 (47)	0,34
сахарный диабет diabetes mellitus	4 (13)	5 (16)	0,61
бронхиальная астма bronchial asthma	2 (7)	1 (3)	0,60
хроническая обструктив- ная болезнь легких chronic obstructive pulmonary disease	1 (3)	1 (3)	-
Степень поражения легких по данным КТ / Lung damage according to CT	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0, 51
Оценка тяжести по шкале NEWS / Severity rating on the NEWS scale	9 (9; 11)	8 (7; 9)	0,39
SpO ₂ , %	87 (85; 90)	89 (87; 92)	0,28
PaO ₂ , мм рт. ст. / PaO ₂ , mmHg	67,5 (46; 89)	76 (68; 84)	0,35
PaCO ₂ , мм рт. ст. / PaCO ₂ , mmHg	38 (30; 46)	40,5 (33; 48)	0,38
SaO ₂ , %	90 (85; 95)	92,5 (88; 97)	0,46
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	123 (76; 170)	135,5 (120; 151)	0,36

нием SaO₂ (%), PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ (мм рт. ст.). Тяжесть состояния исходно оценивали по шкале NEWS. Регистрировали частоту перевода больных на ИВЛ, число пациентов, которым потребовалась НИВЛ, длительность госпитализации (дни), исход заболевания, летальные исходы, наступившие в течение 4 нед. Благоприятным исходом считалось выздоровление пациента.

Контроль уровня SP-D в сыворотке крови осуществлялся дважды в обеих группах: при поступлении и на 10-е сутки с момента госпитализации. Уровень SP-D определяли методом твердофазного ИФА (ELISA). Для его количественного определения в сыворотке крови использовался набор Human SPD (Pulmonary Surfactant Associated Protein D) ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. Диапазон определения — 1,563–100 нг/мл, чувствительность — 0,938 нг/мл.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в абсолютных значениях (%), в виде медианы (25-й; 75-й процентиля), или средней арифметической и ошибки средней (M±SEM) в зависимости от нормальности распределения. Для сравнительного анализа и выявления различий исполь-

зовали методы непараметрической статистики: дисперсионный анализ методом Краскела — Уоллиса с последующей оценкой U-критерием Манна — Уитни. Анализ категориальных переменных проводили с помощью трансформации Z Фишера с последующим применением двустороннего t-теста. Критическим уровнем значимости считали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациентов, включенных в исследование, имели место начальные проявления ОРДС. Зарегистрированные показатели, отражающие газообменную функцию (параметры оксигенации артериальной крови и их динамика), частоту перевода пациентов на ИВЛ, длительность пребывания в стационаре и исход заболевания, представлены в таблице 2.

Несмотря на то, что при поступлении большему числу пациентов 1-й группы потребовалось проведение НИВЛ, на фоне лечения сурфактантом отмечалось более быстрое восстановление параметров оксигенации, меньшему числу пациентов потребовалась ИВЛ, летальность в группе сурфактанта была достоверно ниже. Следует отметить, что среди пациентов 1-й группы, имевших благоприятный исход заболевания, в 84% случаев сурфактант-терапия назначалась в более короткие сроки от начала заболевания по сравнению с больными, лечение которых было неэффективным ($3\pm 1,5$ дня против $7\pm 2,0$ дня).

К 10-му дню терапии более чем у 70% пациентов 1-й группы наблюдалось восстановление параметров оксигенации, оцениваемое по газам артериальной крови.

Анализ газового состава крови выживших пациентов в 1-й и 2-й группах через 10 дней лечения показал достоверную положительную динамику показателей: PaO_2 , SaO_2 , PaO_2/FiO_2 ($p<0,005$) (табл. 3).

При межгрупповом сравнении с использованием однофакторного дисперсионного анализа у пациентов 1-й группы на 10-й день лечения зарегистрировано статистически достоверное ($p<0,005$) улучшение показателей газообмена, чему, вероятно, способствовали стабилизация и восстановление аэрогематического барьера, уменьшение нагрузки на респираторную систему вследствие введения сурфактанта.

С динамикой показателей газового состава крови коррелировали положительные изменения маркеров воспаления выживших пациентов 1-й и 2-й групп (табл. 4). Отмечалось достоверное увеличение числа лимфоцитов в крови при исходно выраженной лимфопении. Показатели СРБ, ферритина, D-димера снижались, но не достигали референтных значений.

Таблица 2. Показатели эффективности сурфактант-терапии

Table 2. Indicators of the surfactant therapy efficacy

Показатель / Indicator	1-я группа Group 1 (n=30)	2-я группа Group 2 (n=30)	p
Динамика SpO_2 , %* SpO ₂ trend, %*	4 (1; 7)	1,5 (1; 2)	0,048
Число пациентов, которым потребовалась ИВЛ / Number of patients who required an ALV	8 (27%)	20 (67%)	0,002
Число пациентов, находившихся на НИВЛ / Number of patients receiving non-invasive ALV	28 (93%)	23 (77%)	0,005
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут / Length of hospital stay of survived patients, day	21,0 (15; 25)	27,0 (15; 35)	0,051
Летальный исход, n (%) / Fatal outcome, n (%)	8 (27%)	18 (60%)	0,001

Примечание. * — Динамику SpO_2 % оценивали через 48 ч терапии. Оценивали разность SpO_2 % через 48 ч терапии и исходного значения.

Note. * — SpO_2 % tendency was evaluated after 48 hours of therapy. The difference between SpO_2 % after 48 hours of therapy and baseline value was assessed.

Анализ маркеров воспаления крови в 1-й и 2-й группах через 10 дней лечения с использованием однофакторного дисперсионного анализа демонстрировал достоверные различия по показателю абсолютного числа лимфоцитов ($p<0,05$), что указывало на активацию лимфоэза, возможно, за счет комплексной стабилизации иммунного ответа и уменьшения степени выраженности системного воспаления на фоне сурфактант-терапии. По D-димеру межгрупповые различия тоже были достоверны ($p=0,04$), хотя показатель в 1-й группе был выше, его динамика была более выраженной, чем во 2-й группе. Разность в снижении (улучшении) показателя в 1-й группе составила 1200 ± 60 нг/мл против 410 ± 58 нг/мл.

Исходные значения SP-D в 1-й и 2-й группах не достигали статистически значимых различий. При анализе на 10-й день лечения наиболее высокие значения показателя в сыворотке крови зарегистрированы у пациентов,

Таблица 3. Газовый состав артериальной крови выживших пациентов 1-й и 2-й групп до и через 10 дней после лечения сурфактантом

Table 3. Arterial blood gas of survived patients before and after 10 days of surfactant therapy

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1 (n=22)		2-я группа / Group 2 (n=12)	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
PaO_2 , мм рт. ст. / PaO_2 , mmHg	$66,09\pm 1,2$	$94,05\pm 1,3^{a,e}$	$74,58\pm 1,5$	$83,25\pm 1,2^b$
$PaCO_2$, мм рт. ст. / $PaCO_2$, mmHg	$33,32\pm 1,0$	$35,45\pm 1,3^c$	$35,25\pm 1,8$	$35,42\pm 1,2$
SaO_2 , %	$92,77\pm 1,9$	$97,14\pm 0,9^{a,e}$	$92,67\pm 2,0$	$95,00\pm 1,3^c$
PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст. / PaO_2/FiO_2 , mmHg	$105,09\pm 9,3$	$266,82\pm 10,5^{a,e}$	$135,58\pm 8,6$	$199,67\pm 11,7^d$

Примечание. При внутргрупповом сравнении a $p=0,00$; b — $p=0,04$; c — $p=0,03$; d — $p=0,02$; при межгрупповом сравнении e — $p<0,05$.

Note. For intragroup comparison, a — $p=0,00$; b — $p=0,04$; c — $p=0,03$; d — $p=0,02$; for intergroup comparison, e — $p<0,05$.

Таблица 4. Маркеры воспаления выживших пациентов до и через 10 дней после лечения сурфактантом
Table 4. Inflammatory markers in survived patients before and 10 days after surfactant therapy

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1 (n=22)		2-я группа / Group 2 (n=12)	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Лейкоциты, 10 ⁹ /л / WBC count, 10 ⁹ /L	8,36±0,7	9,60±0,5	6,90±0,9	7,61±0,7
Лимфоциты, 10 ⁹ /л / Lymphocyte, 10 ⁹ /L	0,67±0,3	2,50±0,4 ^a	1,13±0,2	1,65±0,2 ^{b, g}
СРБ, мг/дл / C-reactive protein, mg/dL	15,26±1,3	0,46±1,2 ^a	12,65±0,8	0,47±1,0 ^c
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	1103,38±21,5	612,95±19,7 ^d	846,78±15,9	601,25±13,1 ^e
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/mL	1821,32±24,7	575,77±18,4 ^d	791,17±18,3	356,08±12,7 ^f

Примечание. При внутригрупповом сравнении a — $p=0,000$; b — $p=0,051$; c — $p=0,002$; d — $p=0,001$; e — $p=0,043$; f — $p=0,038$; при межгрупповом сравнении g — $p<0,05$.

Note. In the intragroup comparison, a — $p=0,000$; b — $p=0,051$; c — $p=0,002$; d — $p=0,001$; e — $p=0,043$; f — $p=0,038$; in the intergroup comparison, g — $p<0,05$.

имевших в последующем тяжелый ОРДС и неблагоприятный исход заболевания (рис. 1).

У выживших пациентов 1-й группы в процессе лечения показатель снижался, достигая уровня достоверных различий, во 2-й группе он практически не изменялся (табл. 5).

Статистически значимо более выраженное снижение SP-D на 10-й день демонстрировали пациенты 1-й группы по сравнению с показателем у пациентов 2-й группы ($3,5 \pm 1,8$ нг/мл против $1,2 \pm 1,3$ нг/мл, $p=0,04$). Однофакторный дисперсионный анализ межгрупповых различий по уровню SP-D подтвердил на 10-й день лечения статистически более низкие значения показателя в группе сурфактант-терапии, $p<0,05$ (рис. 2).

Таким образом, уровень и динамика SP-D в сыворотке крови больных тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией отражали тяжесть течения заболевания. Показатель повышался при прогрессировании заболевания, развитии ОРДС и неэффективности лечения. Более благоприятный профиль SP-D регистрировали у больных, получавших дополнительную сурфактант-терапию, что подтверждает выполненный корреляционный анализ, где выявлена значимая отрицательная корреляция между уровнем SP-D и количеством лимфоцитов ($r=-290$, $p=0,04$), положительная корреляция с СРБ ($r=370$, $p=0,01$), PaO_2 ($r=420$, $p=0,001$), PaO_2/FiO_2 ($r=460$, $p=0,001$). Положительные изменения на КТ грудной клетки в течение рассматриваемого периода отмечали в 65% случаев выживших пациентов 1-й группы, у пациентов 2-й группы — в 48% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты, полученные в исследовании, демонстрируют возможность использования сурфактант-терапии в качестве компонента комплексного лечения тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Ингаляционное введение сурфактанта-БЛ способствовало более быстрому восстановлению параметров оксигенации, улучшению газообмена, снижению числа больных, которым потребовалась ИВЛ, длительности пребывания в стационаре и показателя летальности, что согласуется с выводами ряда отечественных и зарубежных авторов [27–31].

Успехи применения экзогенного сурфактанта в условиях дефицита, связанного с гибелью альвеолоцитов 2-го типа, обусловлены предотвращением микроателектазирования,

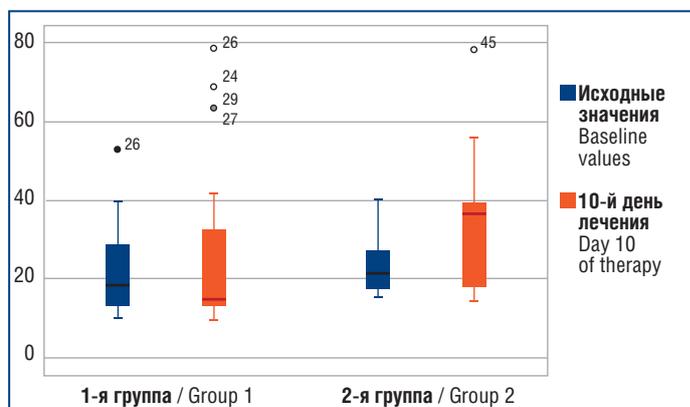


Рис. 1. Динамика SP-D у пациентов 1-й и 2-й групп до и через 10 дней терапии

Fig. 1. SP-D trend of group 1 and 2 before and after 10 days of therapy

Таблица 5. Динамика уровня SP-D (нг/мл) среди выживших больных 1-й и 2-й групп

Table 5. SP-D trend among survived patients of group 1 and 2, ng/mL

Группа Group	До лечения Before treatment	10-й день лечения 10th day of treatment
1-я (n=22)	17,52±2,7	14,10±1,5 ^a
2-я (n=12)	19,06±2,5	20,55±3,8

Примечание. a — $p=0,001$.

Note. a — $p=0,001$.

шунтирования крови и снижения растяжимости легочной ткани [30, 32, 33]. С другой стороны, хорошо известно участие сурфактанта в процессах формирования защитной функции легких в связи с его влиянием на врожденный и адаптивный местный иммунитет [34]. В ряде работ отмечены противовоспалительные и противовирусные свойства сурфактанта при пневмониях, вызванных как SARS-CoV-2, так и другими вирусами [12, 32, 35].

Однако эффективность применения сурфактанта при тяжелых внебольничных пневмониях и ОРДС не всегда оценивается однозначно [5, 13]. В связи с этим актуальными становятся вопросы о маркерах эффективности лечения, начале

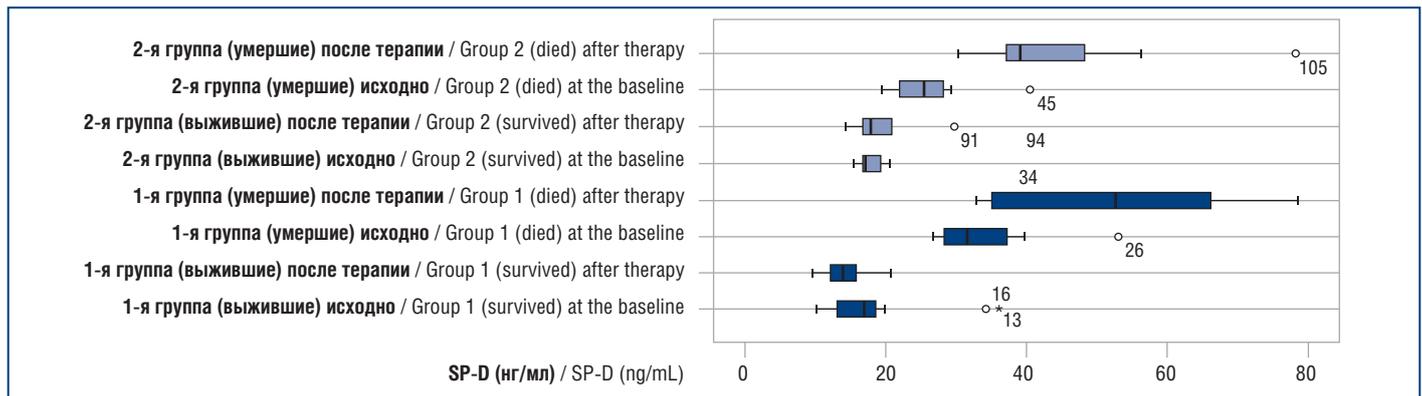


Рис. 2. Уровень SP-D (нг/мл) в сыворотке крови выживших и умерших больных 1-й группы и 2-й группы до и через 10 дней лечения

Fig. 2. SP-D (ng/mL) level in the serum of survived and died patients of group 1 and group 2 before and after 10 days of treatment

и длительности применения препарата. В настоящее время обсуждается возможность применения в качестве объективного показателя оценки повреждения структур аэрогемаического барьера SP-D в сыворотке крови. В исследовании M. Tong et al. [24] отмечалось значительное повышение уровня SP-D у больных COVID-19 в острой фазе при тяжелом течении заболевания по сравнению с легким. Был сделан вывод о возможности использования этого показателя в качестве потенциального биомаркера тяжести COVID-19 и определения когорты пациентов, состояние которых может ухудшаться на ранней стадии. В выполненном исследовании достоверно более высокий уровень SP-D отмечался у пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19, при прогрессировании и неблагоприятном исходе заболевания. Он коррелировал со значениями числа лимфоцитов, СРБ, PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, что соответствует результатам, полученным ранее другими исследователями [15, 25]. Больные с благоприятным исходом заболевания, получавшие сурфактант-терапию, демонстрировали более низкие значения уровня SP-D при поступлении и его статистически достоверное снижение на 10-й день лечения, положительные изменения с тенденцией к нормализации числа лимфоцитов крови, СРБ, D-димера, данных КТ, показателей PaO_2 и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ по сравнению с выжившими пациентами группы сравнения. Полученные данные позволили сделать вывод о возможности использования уровня SP-D сыворотки крови в качестве дополнительного маркера тяжелого течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, полезного для диагностики ранней стадии ОРДС и эффективности лечения. Среди пациентов 1-й группы, имевших благоприятный исход заболевания, в 84% случаев сурфактант-терапия назначалась на более ранних сроках от начала заболевания по сравнению с больными, лечение которых было неэффективным ($3 \pm 1,5$ дня против $7 \pm 2,0$ дня), что указывает на необходимость включения препарата на ранней стадии развития заболевания и дыхательной недостаточности и согласуется с мнением других исследователей [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сурфактант-терапия может быть рассмотрена в качестве дополнительного патогенетически обоснованного компонента в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Основными эффектами сурфактант-терапии являются уменьшение риска прогрессирования

дыхательной недостаточности, более быстрое восстановление газового состава крови, снижение частоты переводов на ИВЛ, сокращение продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение летальности. Успех сурфактант-терапии сопряжен с ранним ее назначением. Определение содержания SP-D может быть использовано в качестве дополнительного маркера диагностики ранней стадии ОРДС у больных с тяжелым течением пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и эффективности сурфактант-терапии. С целью индивидуализации подхода и повышения эффективности включения сурфактант-терапии в комплексное лечение пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии необходим дальнейший поиск и оценка определяющих факторов, таких как соотношение комплаенса легких и уровня гипоксемии, длительности, дозы и срока начала введения препарата, применение усовершенствованной модели прогнозирования успеха лечения. Особый интерес вызывает влияние сурфактант-терапии, проведенной в острой фазе заболевания, на восстановление респираторной зоны в постковидном периоде. ▲

Литература / References

- Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Suleyman G., Fadel R.A., Malette K.M. et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.
- Hasan S.S., Capstick T., Ahmed R. et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(11):1149–1163. DOI: 10.1080/17476348.2020.1804365.
- Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 13.1, 17.11.2021. [Interim guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection COVID-19. Version 13.1, 11.17.2021 (in Russ.).]
- Bracco L. Covid-19, Type II Alveolar Cells and Surfactant. *J Med — Clin Res & Rev.* 2020;4(4):1–3.
- Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172(9):629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
- Günther A., Siebert C., Schmidt R. et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):176–184. DOI: 10.1164/ajrccm.153.1.8542113.

8. Ahlstrom Z.J., Massaro F., Mikolka P. et al. Synthetic surfactant with a recombinant surfactant protein C analogue improves lung function and attenuates inflammation in a model of acute respiratory distress syndrome in adult rabbits. *Respir Res.* 2019;25(245):2–13. DOI: 10.1186/s12931-019-1220-x.
9. Pramod K., Kotta S., Jijith U.S. et al. Surfactant-based prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility. *Med Hypotheses.* 2020;143:110081. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
10. Mirastschijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:254. DOI: 10.3389/fmed.2020.00254.
11. Cattel F., Giordano S., Bertiond C. et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;288:103645. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103645.
12. Ghatai A., Dam P., Tasdemir D. et al. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2021;51:101413. DOI: 10.1016/j.cocis.2020.101413.
13. Dushianthan A., Cusack R., Goss V. et al. Clinical review: Exogenous surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome—where do we go from here? *Crit Care.* 2012;16(6):238. DOI: 10.1186/cc11512.
14. Meng H., Sun Y., Lu J. et al. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5):849–856. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.11.006.
15. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. и др. Сурфактантный протеин-D — биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2013;IX(4):11–17. [Moroz V.B., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. et al. Surfactant Protein D Is a Biomarker of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya reanimatologiya.* 2013;IX(4):11–17 (in Russ.).]
16. Olesen H.V., Holmskov U., Schiøtz P.O., Sørensen G.L. Serum-surfactant SP-D correlates inversely to lung function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2010;9(4):257–262. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.03.011.
17. National Health Commission of the People's Republic of China home page. (Electronic resource.) URL: <http://en.nhc.gov.cn/> (access date: 17.06.2022).
18. Tong M., Jiang Y., Xia D. et al. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients. *J Infect Dis.* 2020;222(6):894–898. DOI: 10.1093/infdis/jiaa349.
19. Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3319. DOI: 10.1002/dmrr.3319.
20. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
21. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
22. Wang C., Pan R., Wan X. et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. DOI: 10.3390/ijerph17051729.
23. Johansson J., Curstedt T., Robertson B. The proteins of the surfactant system. *Eur Respir J.* 1994;7(2):372–391. DOI: 10.1183/09031936.94.07020372.
24. Tong M., Xiong Y., Zhu C. et al. Serum surfactant protein D in COVID-19 is elevated and correlated with disease severity. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):737. DOI: 10.1186/s12879-021-06447-3.
25. Saito A., Kuronuma K., Moniwa K. et al. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity (preprint). DOI: 10.21203/rs.3.rs-29567/v1. (Electronic resource.) URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-29567/v1> (access date: 17.06.2022).
26. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Версия 6, 2021 г. [Anesthesiological and resuscitation support for patients with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations of the All-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators", version 6, 2021 (in Russ.).]
27. Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Y. et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med.* 2021;185:106489. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106489.
28. Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапшин К.Б. и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Трансляционная медицина.* 2020;7(6):55–64. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64.
- [Bautin A.E., Aptekar V.V., Lapshin K.V. et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. *Translational Medicine.* 2020;7(6):55–64 (in Russ.).] DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64.
29. Heching M., Lev S., Shitenberg D. et al. Surfactant for the Treatment of ARDS in a Patient With COVID-19. *Chest.* 2021;160(1):e9–e12. DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.028.
30. Busani S., Dall'Arca L., Tonelli R. et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620951043. DOI: 10.1177/1753466620951043.
31. Dabbagh A., Rajaei S., Ghahremani M. et al. The effect of surfactant on clinical outcome of patients with COVID-19 under mechanical ventilation: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):919. DOI: 10.1186/s13063-020-04815-z.
32. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;144:110020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
33. Schousboe P., Wiese L., Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):552. DOI: 10.1186/s13054-020-03268-9.
34. Davidson W.J., Dorscheid D., Spragg R. et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care.* 2006;10(2):R41. DOI: 10.1186/cc4851.
35. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y. et al. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(4):479–487. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
36. A Clinical Trial of Nebulized Surfactant for the Treatment of Moderate to Severe COVID-19 (COVSurf). 2020 ClinicalTrials.gov identifier NCT04362059. (Electronic resource.) URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362059> (access date: 17.06.2022).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-6712-5121.

Александрович Юрий Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-2131-4813.

Титова Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заместитель директора НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Волчков Владимир Анатольевич — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии СПбГУ; 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 21-я лин. В.О., д. 8а; ORCID iD 0000-0002-5664-7386.

Пискунов Дмитрий Павлович — врач СПб ГБУЗ «ГМПБ № 2»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; ORCID iD 0000-0002-9752-2539.

Бахолдина Марина Николаевна — главный врач СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница»; 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр-т В.О., д. 85; ORCID iD 0000-0002-6224-6749.

Битакова Фатима Измаиловна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID iD 0000-0001-6637-8266.

Контактная информация: Волчкова Елизавета Владимировна, e-mail: elizavetavolch@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.07.2022.

Поступила после рецензирования 02.08.2022.

Принята в печать 25.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Elizaveta V. Volchkova — post-graduate student of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6712-5121.

Yuri S. Alexandrovich — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2131-4813.

Olga N. Titova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Natalia A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Vladimir A. Volchkov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, St. Petersburg State University; 8a, 21st Line, St. Petersburg, 199106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5664-7386.

Dmitry P. Piskunov — doctor, City Multidisciplinary Hospital No. 2; 5, Uchebny Lane, St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9752-2539.

Marina N. Bakholdina — Chief Medical Officer, City Pokrovskaya Hospital; 85, Bol'shoi Ave, St. Petersburg, 199106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6224-6749.

Fatima I. Bitakova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy and Cardiology named after M.S. Kushakovskiy, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6637-8266.

Contact information: Elizaveta V. Volchkova, e-mail: elizavetavolch@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.07.2022.

Revised 02.08.2022.

Accepted 25.08.2022.

СУРФАКТАНТ-БЛ

НЕЗАМЕНИМАЯ ПОМОЩЬ ЛЕГКИМ



Единственный в мире отечественный препарат легочного сурфактанта с зарегистрированными показаниями к применению в комплексной терапии и профилактике ОРДС взрослых, развившегося вследствие прямого или непрямого повреждения легких, в том числе вирусной инфекции

БИОСУРФ®

АКСЕЛЬФАРМ

000 «Биосурф»
197758 Россия, г. Санкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
Эл. почта: info@biosurf.ru
Руководитель разработки: д.м.н., проф.
Розенберг Олег Александрович
Тел. /факс: +7 (812) 596-87-87
Эл. почта: rozenberg@biosurf.ru

123242, Россия, г. Москва,
пер. Капранова, д. 3, стр. 2,
БЦ «Премьер Плаза»
Тел. : +7 (495) 601-91-35

Реклама

Входит в перечень ЖНВЛП
Регистрационное удостоверение P N003383/01-230710



XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

18 – 21 октября 2022 г.

Уважаемые коллеги!

**Межрегиональная общественная организация
«Российское респираторное общество» приглашает
Вас принять участие в работе Конгресса**

(План мероприятий Министерства здравоохранения России на 2022г. Приказ № 278 от 22 апреля 2022 г. № 87.4)

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА: Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2020 год).

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ: г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА: Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

Пандемия: вызовы пульмонологии • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – практики врача-пульмонолога • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья • Воросы реабилитации после COVID-19.

ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ в научной программе Конгресса принимаются до **1 августа 2022 г.** через сайт www.spulmo.ru. Правила оформления заявки – на сайте www.spulmo.ru. Тел. 8 (495) 940-63-31

ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт www.spulmo.ru не позднее 20 августа 2022 г. (правила оформления на сайте).

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 сентября 2022 г. по e-mail: rropulmo@mail.ru с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: reg@efmedsys.ru,
e-mail: e-lineva@list.ru

ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: pulmocongress@yandex.ru
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 15 октября 2022 г.

e-mail: pulmokongress@mail.ru
angelkam@yandex.ru

Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366

Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких

В.П. Золотницкая, А.А. Сперанская, Н.А. Кузубова, О.Н. Титова, О.В. Амосова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: у большинства пациентов, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19, длительное время сохраняются нарушения в легких. Остается неясным, насколько они обратимы и каковы клинико-лучевые предикторы этих изменений.

Цель исследования: определить последствия пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов, перенесших COVID-19 в период 2020–2021 гг., оценить возможные клинико-лучевые предикторы этих изменений и их обратимость.

Материал и методы: были проанализированы результаты лучевых исследований, спирометрии и определения диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), выполненных 68 пациентам, переболевшим COVID-19 в период 2020–2021 гг. и предъявляющим жалобы на сохраняющуюся одышку, слабость и нарушение трудоспособности.

Результаты исследования: через 1–2 года у 63% пациентов с легко протекавшим COVID-19 выявлено снижение проходимости мелких бронхов до $39,2 \pm 4,5\%$ Д, что коррелировало ($r_s > 0,92$) со снижением микроциркуляции (МЦ) более 50% и с наличием мозаичной перфузии ($r_s > 0,77$), воздушных ловушек ($r_s > 0,89$) и бронхиолектазов ($r_s > 0,64$). При смешанном варианте нарушений вентиляции ($МOC_{75}$ до $46,8 \pm 3,6\%$ Д, DLCO $62,4 \pm 3,1\%$ Д) выявлены выраженные нарушения МЦ более 70%, соответствующие зонам локального пневмосклероза ($r_s > 0,93$). При тяжелом течении заболевания у 13% пациентов выявлены единичные участки «матового стекла», у 34% — мозаичность вентиляции и воздушные ловушки, что сопровождалось снижением $МOC_{75}$ до $37,4 \pm 3,7\%$ Д. При снижении DLCO до $52,4 \pm 2,2\%$ Д выявлено уплотнение междолькового интерстиция по типу обычной интерстициальной пневмонии небольшой протяженности (65%), зоны консолидации (34%), зоны пневмосклероза (54%), дисковидные ателектазы (31%), бронхоэктазы (26%), признаки облитерирующего бронхолита (42%), формирование легочной гипертензии (38%). По данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии отмечены значительные нарушения МЦ. В зонах легких со снижением перфузии более 50%, наблюдаемых через 6 мес. после заболевания, в последующем, через 1 год и более, выявлены необратимые изменения.

Выводы: комплексное функционально-лучевое исследование повышает эффективность диспансеризации пациентов в постковидном периоде. В проведении комплексного лучевого мониторинга нуждаются пациенты старше 60 лет; переболевшие новой коронавирусной инфекцией в тяжелой форме; пациенты, у которых более 1 года сохраняются жалобы со стороны органов дыхания независимо от тяжести течения COVID-19. Нарушения МЦ более 50%, выявляемые через 6 мес. после болезни, являются предиктором изменений в паренхиме легких и могут свидетельствовать об отдаленных последствиях заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, микроциркуляция, компьютерная томография легких, вентиляция, искусственный интеллект.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Золотницкая В.П., Сперанская А.А., Кузубова Н.А. и др. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):360–366. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366.

Long-term effects of COVID-19 in patients according to the functional lung imaging in radiation therapy

V.P. Zolotnitskaya, A.A. Speranskaya, N.A. Kuzubova, O.N. Titova, O.V. Amosova

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the majority of patients who experienced COVID-19, lung disorders persist for a long term. It remains unclear how reversible they are and what the clinical and radiation predictors of these changes are.

Aim: to determine the consequences of pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus in patients who experienced COVID-19 during the period of 2020–2021; to evaluate possible clinical and radiation predictors of these changes and their reversibility.

Patients and Methods: the article presents the analyzed results of radiation studies (computed tomography (CT), single-photon emission computed tomography (SPECT)), spirometry and diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) performed in 68 patients who had COVID-19 during the period of 2020–2021 and complained of persistent shortness of breath, fatigue and disability.

Results: 1–2 years after, there was a decrease in the bronchial patency to $39.2 \pm 4.5\%$ pred in 63% of patients with mild COVID-19, which correlated ($r_s > 0.92$) with a decrease in microcirculation (MC) over 50% and mosaic attenuation ($r_s > 0.77$), air trapping ($r_s > 0.89$) and bronchiolectasis ($r_s > 0.64$). In mixed ventilatory defects (MEF_{75} to $46.8 \pm 3.6\%$ of predicted, DLCO $62.4 \pm 3.1\%$ of predicted), there were significant MC disorders over 70%, corresponding to zones of focal pneumosclerosis ($r_s > 0.93$). In the severe disease course, single areas of "frosted glass" were detected in 13% of patients, while mosaic attenuation and air trapping were detected in 34%, which was accompanied by a decrease in MEF_{75} to $37.4 \pm 3.7\%$ of predicted. During a decrease in DLCO to $52.4 \pm 2.2\%$ of predicted, there were a compaction of the interstitial by the type of usual interstitial pneumonia of small extent (65%), consolidation areas (34%), pneumosclerosis areas (54%), platelike atelectasis

(31%), bronchiectasis (26%), signs of bronchiolitis obliterans (42%), and pulmonary hypertension development (38%). According to the single-photon emission computed tomography data, there were significant disorders of the MC. Irreversible changes were detected in lung areas with an inadequate perfusion of more than 50%, observed 6 months after the disease, and subsequently, after 1 year or more.

Conclusions: a comprehensive functional lung imaging in radiation therapy increases the efficacy of clinical examination of patients in the postcovid period. The following type of patients need a comprehensive radiation monitoring: patients over 60 y.o., patients who had a severe COVID-19; patients who have respiratory complaints over 1 year, regardless of the COVID-19 severity. Microcirculation disorders over 50% detected 6 months after the disease are a predictor of changes in the lung parenchyma and may indicate long-term disease consequences.

KEYWORDS: postcovid syndrome, microcirculation, computed tomography of the lungs, ventilation, artificial intelligence.

FOR CITATION: Zolotnitskaya V.P., Speranskaya A.A., Kuzubova N.A. et al. Long-term effects of COVID-19 in patients according to the functional lung imaging in radiation therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):360–366 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366.

ВВЕДЕНИЕ

Борьба с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 не теряет своей актуальности. Для этого заболевания характерно развитие вирусной атипичной пневмонии с вовлечением в воспалительный процесс бронхиол, альвеол, мельчайших сосудов. В результате этого сильно страдает газообмен легких, в кровь поступает меньше кислорода, что приводит к возникновению гипоксии и отрицательно сказывается на работе всего организма. Кроме того, при поражении легких вирусом SARS-CoV-2 наблюдается нарушение синтеза сурфактанта, что может способствовать образованию необратимых изменений в легочной паренхиме, в том числе рубцовой ткани, т. е. развитию фиброза [1–4].

В настоящее время краткосрочные результаты компьютерной томографии (КТ) после перенесенной новой коронавирусной инфекции в значительной степени описаны [5–8]. Известно, что при выписке из отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у 94% пациентов сохраняются изменения в паренхиме легких, преимущественно в виде остаточного «матового стекла». По данным зарубежных и отечественных исследователей, через 6 мес. после выздоровления у 35–48% пациентов и через 12 мес. у 24–27% пациентов наблюдались изменения в легких, такие как остаточное «матовое стекло», участки консолидации, паренхиматозные тяжи, перилобулярные затемнения, тракционные бронхо- и бронхиолоктазы, фиброподобные изменения (включая ретикулозы, утолщение междольковых перегородок, соты), неравномерность вентиляции / воздушные ловушки, мозаичная перфузия [1, 9–12]. При этом остается неясным, насколько обратимы эти изменения и есть ли возможность их дальнейшего прогнозирования.

Также необходимо учитывать тот факт, что пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, находятся под наблюдением врачей длительное время и продолжают обследоваться, а пациенты, лечившиеся амбулаторно, как правило, не проходят расширенное лучевое обследование легких. При этом у некоторых из них более 1 года после болезни сохраняется утомляемость, одышка, головная, мышечная и суставная боль [2, 13].

После завершения эпидемий атипичной пневмонии, вызванных вирусом гриппа А/Н1N1 и SARS-CoV, при долгосрочном обследовании у примерно 4% пациентов выявлялись остаточные изменения в легких в виде участков локального и мультифокального фиброза, участков консолидации, тракционных бронхоэктазов, уплотнений междолькового интерстиция, изменений по типу «сот» [14, 15]. В связи с тем, что нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 более чем на 90% аналогичен белку SARS-CoV-1 [16], можно предполагать, что подобные последствия будут наблюдаться и после эпидемии новой коронавирусной инфекции.

С учетом того, что количество учтенных переболевших COVID-19 в нашей стране приближается к 2 млн человек, это может стать огромной нагрузкой для системы здравоохранения. В настоящий момент информации о клинико-лучевых предикторах изменений в легких у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, и об их долгосрочных последствиях, крайне мало [17].

Цель работы: определить последствия пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в период 2020–2021 гг., оценить возможные клинико-лучевые предикторы этих изменений и их обратимость.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашей работе были проанализированы результаты лучевых исследований, выполненных 68 пациентам (21 мужчина, 47 женщин, средний возраст $68,7 \pm 15,4$ года), переболевшим новой коронавирусной инфекцией в период 2020–2021 гг. и направленным на обследование из клиник ПСПбГМУ им. И.П. Павлова и поликлиник г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области для оценки изменений кровообращения в легких и выявления осложнений заболевания.

Критерии включения в работу: пациенты, более 1 года назад переболевшие инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтвержденной представленной медицинской документацией, и предъявляющие жалобы на сохраняющуюся одышку, слабость, невозможность выполнения трудовой деятельности в полном объеме. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) об объеме первичного поражения легочной паренхимы пациенты были разделены на 2 группы: КТ I–II — 30 человек, КТ III–IV — 38 человек.

Критерии исключения: нахождение на искусственной вентиляции легких в период острого заболевания, хронические заболевания легких, застойная сердечная недостаточность, возраст моложе 18 лет, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, злокачественные новообразования.

У всех пациентов оценивались результаты комплексного лучевого исследования — МСКТ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), а также спирометрии и определения диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO). Был проведен анализ результатов исследований, выполненных через 6 мес., 9 мес., 1 год и более (до 2 лет) от начала заболевания. Диагностика с помощью лучевых методов проводилась по назначению лечащего врача и в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 09.06.2020 № 560н «Об утверждении Правил проведения рентгенологических исследований», с подписанием пациентом или его представителем

информированного согласия на проведение исследования. ОФЭКТ легких выполнялась на 2-детекторной гамма-камере Philips Forte 2005 (USA) по стандартной программе Lung Spect. КТ-исследования легких пациентов в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова проводились на 16- и 64-срезовых томографах фирмы GE по стандартной методике, с использованием программы высокого разрешения.

Основной задачей радиологического исследования (ОФЭКТ легких) у пациентов являлось выявление степени изменений микроциркуляции (МЦ) после коронавирусной инфекции с использованием программы искусственного интеллекта (анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser)) [18]. Был выполнен количественный расчет изменений МЦ. С помощью цветовой шкалы оценивали интенсивность накопления γ -квантов радиофармпрепарата на сцинтиграмме при удалении от нормальных значений: снижение отмечалось синим цветом, а повышение — красным. Границы нормальных значений находились в пределах от 0,85 до 1,15, гипоперфузии соответствовали значения от 0,3 до 0,7, гиперперфузии — от 1,3 и выше. Значения меньше 0,3 расценивались как дефект накопления.

Для оценки точного процента поражения легочной ткани и степени распространенности процесса выполнялась МСКТ с использованием программы искусственного интеллекта «маски плотности».

Статистический анализ. Обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Statistica 10. Характеристики обследованных групп были проанализированы методами описательной статистики и представлены как среднее арифметическое выборки — M , ошибка среднего — m . Анализ взаимосвязей между показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), при $r_s > 0,7$ связь оценивалась как сильная, при r_s от 0,3 до 0,7 — средней силы и как слабая при $r_s < 0,3$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 19 пациентов, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме, при анализе результатов спирометрии на момент выполнения ОФЭКТ было выявлено только значительное снижение проходимости мелких бронхов. Максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (MOC_{75}) составила $39,2 \pm 4,5\%$ Д, что коррелировало в высокой степени ($r_s > 0,92$) с изменениями МЦ в верхних отделах легких. Нарушения МЦ с накоплением радиофармпрепарата (РФП) $< 0,5$ (50%) от нормы коррелировали в высокой степени с зонами мозаичной перфузии ($r_s > 0,77$), воздушными ловушками ($r_s > 0,89$). Нарушения МЦ с накоплением РФП $< 0,3$ (30%) от нормы коррелировали в высокой степени с бронхиолоэктазами ($r_s > 0,64$), выявляемыми при выполнении МСКТ.

У 11 пациентов выявлены смешанные нарушения бронхиальной проходимости (снижение проходимости мелких бронхов MOC_{75} до $46,8 \pm 3,6\%$ Д и DLCO до $62,4 \pm 3,1\%$ Д). По данным ОФЭКТ легких определялось не только снижение МЦ в верхних отделах легких, но и локальные дефекты перфузии субсегментарного уровня. При сопоставлении результатов ОФЭКТ и МСКТ отмечена высокая корреляция изменений перфузии в верхних долях легких с наличием локальных участков вздутия ($r_s > 0,84$), утолщением стенок мелких бронхов ($r_s > 0,87$). Выявленные локаль-

ные участки гипоперфузии ($< 30\%$ от нормы) соответствовали зонам локального пневмосклероза ($r_s > 0,93$).

Пациентам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию в тяжелой форме, проводилось МСКТ-исследование в динамике. После выписки из стационара через 3–6 мес. у всех пациентов сохранялись изменения в паренхиме легких. Чаще всего определялись изменения по типу «матового стекла» (94%), уплотнение междолькового интерстиция по типу неспецифической интерстициальной пневмонии, обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) небольшой протяженности (41%), зоны консолидации (32%), остаточные проявления поражения крупных и мелких бронхов (тракция, тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы, признаки облитерирующего бронхолита) (29%), остаточные сосудистые изменения (мозаичная перфузия легочной ткани, формирование легочной гипертензии (ЛГ) (16%). При поступлении на лучевое обследование через 1 год и более после выздоровления у 5 (13%) пациентов по данным МСКТ отмечались только единичные участки «матового стекла», у 14 (34%) выявлена мозаичность вентилиации и воздушные ловушки, что сопровождалось снижением проходимости мелких бронхов MOC_{75} до $37,4 \pm 3,7\%$ Д. У остальных 20 пациентов выявляли уплотнение междолькового интерстиция по типу ОИП небольшой протяженности (65%), зоны консолидации (34%), зоны пневмосклероза разной протяженности (54%), дисковидные ателектазы (31%), бронхоэктазы (26%), признаки облитерирующего бронхолита (42%), формирование ЛГ (38%). У пациентов было отмечено значимое снижение DLCO до $52,4 \pm 2,2\%$ Д. При проведении ОФЭКТ легких были выявлены значительные нарушения МЦ, причем эти изменения были количественно (в %) больше, чем при МСКТ (рис. 1). При КТ-обследовании пациентов в динамике через 1–1,5 года с использованием программы «маска плотности» прирост изменений в паренхиме легких составил $16,3 \pm 2,4\%$. Выявлена высокая корреляционная зависимость ($r_s > 0,98$) между изменениями перфузии с накоплением РФП $< 0,5$ (50%) от нормы, с последующим развитием в этих участках необратимых изменений.

Представляем собственное клиническое наблюдение пациента Г., 57 лет, с диагнозом «Вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)». Показаны данные МСКТ в динамике (см. рис. 1), результаты оценки МЦ (рис. 2) и обработки МСКТ с помощью программы искусственного интеллекта (рис. 3). В этом клиническом наблюдении можно проследить влияние микроциркуляторных изменений на динамику изменений в паренхиме легких при сопоставлении данных ОФЭКТ и КТ органов грудной полости (ОГП).

При анализе результатов ОФЭКТ получены данные, указывающие, что нарушения МЦ являются предиктором структурных изменений, возникающих в паренхиме легких.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование продемонстрировало, что у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, с сохраняющимися более 1 года жалобами на одышку, снижение работоспособности и быструю утомляемость, определялось нарушение проходимости мелких бронхов на уровне малых дыхательных путей, что свидетельствовало о поражении респираторной зоны и развитии интер-

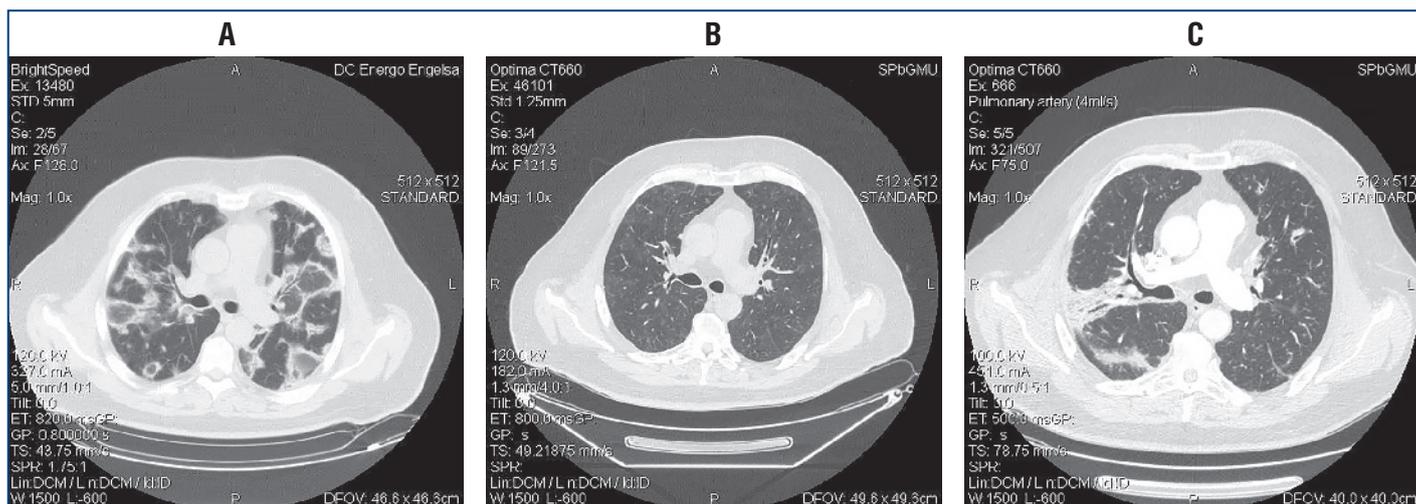


Рис. 1. МСКТ пациента Г., 57 лет. U07.1 COVID-19 от 12.2020, в динамике.

A — МСКТ, выполненная в острый период — на 12-й день от начала заболевания. Определяются множественные фокусы консолидации, зоны «матового стекла». Согласно визуальной эмпирической шкале оценки объема первичного поражения легочной паренхимы – КТ IV. **B** — МСКТ, выполненная через 3 мес. после выздоровления. Определяются минимальные остаточные изменения по типу «матового стекла». Показатели функции внешнего дыхания в пределах нормы, DLCO 60%Д. **C** — МСКТ, выполненная через 1 год и 4 мес. после выздоровления. Определяются структурные изменения в паренхиме легких в виде множественных участков консолидации, тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов, ретикулярных изменений и единичных зон «матового стекла». Признаков тромбоэмболии легочной артерии не выявлено. Показатели ФВД в пределах нормы, DLCO 51%Д. ПЦР-тест «отрицательный»

Fig. 1. MSCT of patient G., 57 years old. U07.1 COVID-19 dated 12.2020, in dynamics.

A — CT IV / MSCT performed during the acute phase — on the 12th day from the disease onset. There are foci of consolidation and areas of "frosted glass". CT IV according to the empirical visual scale for assessing the parenchymal primary lesion volume. **B** — MSCT performed 3 months after recovery. The minimum residual changes are determined by the type of "frosted glass". Indicators of PFT are within the normal range, DLCO 60% of predicted. **C** — MSCT performed 1 year and 4 months after recovery. Structural changes in the pulmonary parenchyma are determined in the form of multiple consolidation sites, traction bronchiectasis and bronchiolectasis, reticular changes and single areas of "frosted glass". There are no signs of pulmonary embolism. PFT indicators are within the normal range, DLCO 51% of predicted. Polymerase chain reaction "negative".

CT, computed tomography; MSCT, multi-slice computed tomography; DLCO, diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; PFT, pulmonary function test

Левое легкое / Left Lung					Правое легкое / Right lung							
0,358595	0,277197	0,706472	0,86227	0,808808	0,617483	0,753846	0,818855	0,34539	0,558455			
0,363698	0,285036	0,688441	0,780179	0,723443	0,556522	0,667814	0,70552	0,56898	0,628272			
0,464021	0,633167	0,685752	0,616717	0,552101	0,528814	0,735302	1,002497	0,885736	0,619774			
0,553543	0,67551	0,649013	0,617544	0,532488	0,628242	0,729614	0,922406	0,828932	0,539873			
0,645823	0,798015	0,749771	0,717563	0,566731	0,623077	0,789252	0,945542	0,848803	0,605328			
0,894915	0,966623	0,893876	0,782171	0,681514	0,653695	0,728644	0,940591	1,0072	0,713778			
0,9333387	0,78271	0,894716	0,83227	0,723737	0,722005	0,71874	0,845596	0,907772	0,903874			
0,524386	0,508811	0,657368	0,788176	0,810881	0,727177	0,636106	0,724345	0,660756	0,70669			
0,3	0,418891	0,569115	0,670442	0,684	0,620144	0,666804	0,672079	0,540097	0,471474			
0,37284	0,436842	0,637907	0,78176	0,622264	0,663158	0,733951	0,736792	0,531127	0,424206			
Среднее / Mean	0,541121	0,57828	0,713243	0,744909	0,64964	0,634031	0,716007	0,831422	0,712479	0,617172	0,702223	
Мин / Min	0,3	0,277197	0,569115	0,616717	0,532488	0,277197	0,528814	0,636106	0,672079	0,34539	0,42406	0,34539

Рис. 2. Компьютерный расчет изменений МЦ в легких по задней проекции, проведенный через 3 мес. после выздоровления пациента Г., 57 лет

Определяется общее снижение МЦ в обоих легких, дефицит перфузии в левом легком — 0,35, в правом — 0,3. Выявлены локальные зоны критического накопления РФП <0,3

Fig. 2. Computer calculation of MC changes in the lungs by posterior projection, conducted 3 months after recovery of patient G., 57 years old.

There is a total decrease in MC in both lungs, and perfusion insufficiency in the left (0,35) and right (0,3) lungs. There are focal areas of critical accumulation of radiopharmpreparation 0,3

стициальной патологии легких (значительное снижение диффузионной способности). По данным комплексного лучевого исследования (ОФЭКТ и МСКТ) у всех пациентов в той или иной мере определялись структурные изменения в паренхиме легких и нарушения МЦ. К сожалению, на момент написания статьи нам не встретились работы по изучению изменений кровообращения в легких у паци-

ентов через 1 год и более постковидного периода, а также сопоставление этих данных с результатами МСКТ, спирометрии и DLCO. В опубликованных работах [19–21] отмечено сохранение тяжелой дыхательной недостаточности более 6 мес. после выписки пациентов, госпитализированных в ОРИТ, а аномальные изменения на КТ ОГП продолжали обнаруживаться после острого периода инфекции у 76%.

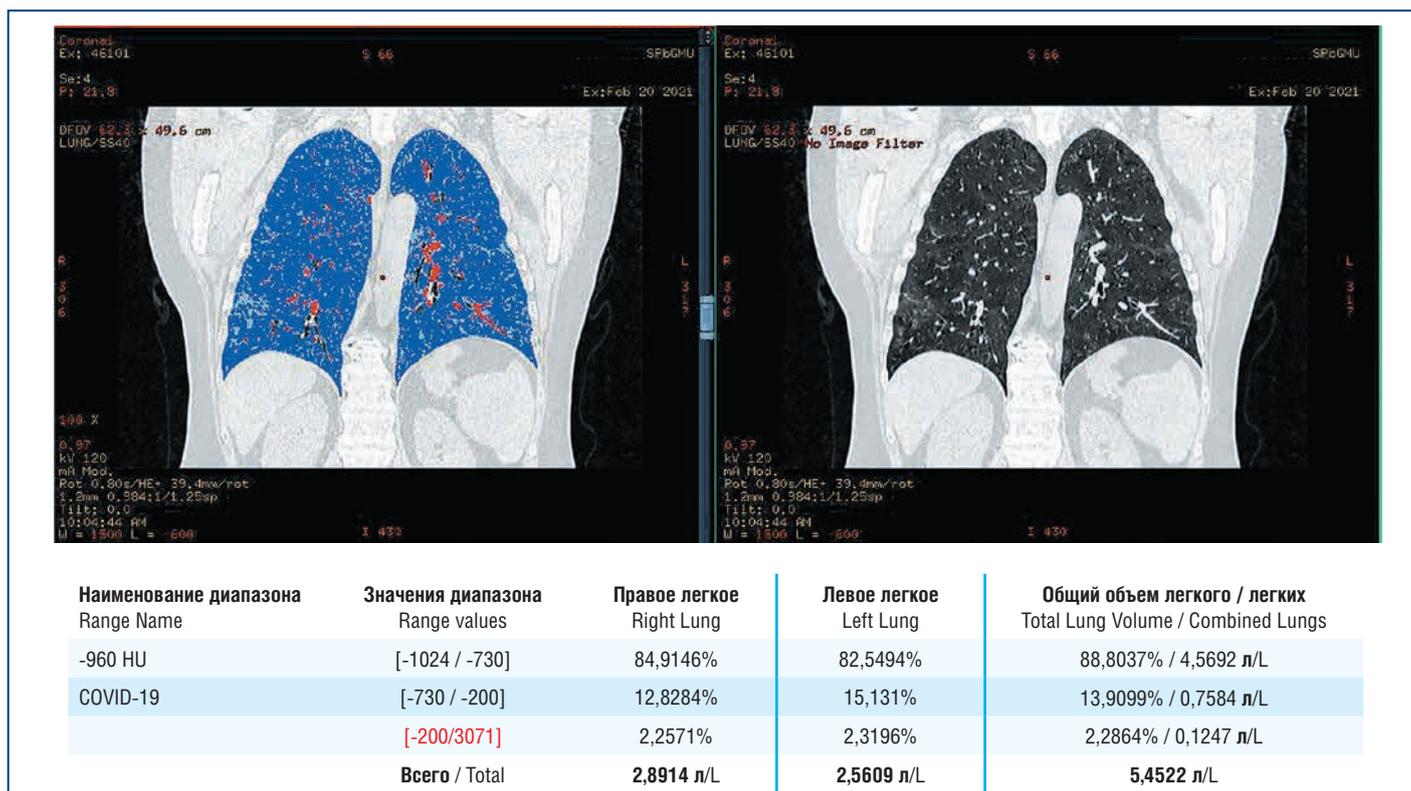


Рис. 3. МСКТ пациента Г., 57 лет, через 3 мес. после выздоровления.

При обработке результатов МСКТ (через 3 мес. после выздоровления) с помощью программы искусственного интеллекта «маска плотности» выявлены изменения, указывающие на объем поражения 12,8% в правом легком и 15,2% в левом легком

Fig. 3. MSCT results of patient G., 57 years old, 3 months after recovery.

There are changes indicating a lesion volume of 12.8% in the right lung and 15.2% in the left lung according to the MSCT results (3 months after recovery) processed with the "density mask" program based on artificial intelligence

Для сравнения можно привести опубликованные ранее данные о долгосрочных исходах у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную вирусом SARS. Оказалось, что через 1 год после выписки нарушение DLCO наблюдалось у подавляющего большинства пациентов — в 80% случаев, при этом ухудшение было легким в 46% случаев и умеренным — в 23%. Рестриктивные и обструктивные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) обнаружили у 20% пациентов, обструктивный синдром чаще всего наблюдался у курильщиков [22]. Проспективное когортное исследование D.S. Hui et al. [23] показало, что среди 110 больных, выживших после острого повреждения легких (ОПЛ) / острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного SARS, через 1 год после начала заболевания снижение DLCO сохранялось у 24% пациентов, а рентгенологические изменения — у 28%. По данным H. Shi et al. [24], КТ через 6 мес. показала фиброзные изменения в легких у более чем трети пациентов, перенесших тяжелую пневмонию, вызванную COVID-19. Эти изменения были связаны с пожилым возрастом, развитием ОРДС, длительным пребыванием в больнице, тахикардией, неинвазивной механической вентиляцией легких и высоким исходным баллом поражения на КТ ОГП. На основании анализа особенностей протекания других коронавирусных инфекций, в том числе атипичной пневмонии и ближневосточного респираторного синдрома (MERS), можно предположить развитие постинфекционного фиброза [25]. Исследования показывают развитие фиброза легких и сохранение аномальных результатов на КТ ОГП до 7 лет после появления симптомов [26].

Безусловно, у большинства пациентов с течением времени происходит полная регрессия изменений в паренхиме легких или развиваются минимальные пневмосклеротические изменения [5]. В работе V. D'Onofrio et al. [27] показано, что обширные изменения на КТ ОГП, которые первично могли быть трактованы как фиброз (ретикулярные аномалии, тракции бронхов, транссептальные уплотнения), по мере наблюдения либо полностью исчезали, либо существенно редуцировались, что не позволяло их отнести к процессу фиброзной трансформации. Однако мы продолжаем наблюдать пациентов, которые субъективно более 1 года после болезни отмечают ухудшение своего физического и функционального состояния, у них сохраняются нарушения МЦ, изменения в паренхиме легких и показатели ФВД. Таким пациентам в отдаленном периоде (через 1 год и более) после заболевания, по нашему мнению, необходимо проводить лучевой контроль (МСКТ, ОФЭКТ) и определение функционального состояния легких (спирометрия, диффузионная способность).

Особое значение при этом имеет возраст пациентов (старше 60 лет) и тяжелое течение вирусной пневмонии. В данной работе мы не рассматриваем результаты лучевого мониторинга у пациентов, имеющих хронические заболевания легких и перенесших ТЭЛА в период заболевания.

Выводы

1. Результаты комплексного функционально-лучевого исследования повышают эффективность диспансеризации пациентов в постковидном периоде.

2. В проведении комплексного лучевого мониторинга нуждаются пациенты старше 60 лет; переболевшие новой коронавирусной инфекцией в тяжелой форме; пациенты, у которых более 1 года сохраняются жалобы со стороны органов дыхания, независимо от тяжести течения COVID-19.
3. Нарушения МЦ >50%, выявляемые через 6 мес. после болезни, являются предиктором изменений в паренхиме легких и могут свидетельствовать о серьезных последствиях заболевания.

Литература

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med.* 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
2. Martini K., Larici A.R., Revel M.P. et al. COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol.* 2022;32(4):2639–2649. DOI: 10.1007/s00330-021-08317-7.
3. Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology.* 2020;296(2):E15–E25. DOI: 10.1148/radiol.2020200490.
4. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
5. Сперанская А.А., Осипов Н.П., Лыскова Ю.А., Амосова О.В. КТ-диагностика последствий COVID-19 поражения легких. Лучевая диагностика и терапия. 2021;12(4):58–64. DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-4-58-64.
6. Першина Е.С., Черняев А.Л., Самсонова М.В. и др. Сопоставление рентгенологической и патоморфологической картины легких у пациентов с COVID-19. Медицинская визуализация. 2020;24(3):37–53. DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-37-53.
7. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115–E117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432.
8. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715–721. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
9. 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–E186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
10. Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.
11. Yang Z.L., Chen C., Huang L. et al. Fibrotic Changes Depicted by Thin-Section CT in Patients With COVID-19 at the Early Recovery Stage: Preliminary Experience. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:605088. DOI: 10.3389/fmed.2020.605088.
12. Revel M.P., Parkar A.P., Prosch H. et al. COVID-19 patients and the radiology department — advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol.* 2020;30(9):4903–4909. DOI: 10.1007/s00330-020-06865-y.
13. Froidure A., Mahsouli A., Liistro G. et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med.* 2021;181:106383. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106383.
14. Wigén J., Löfdahl A., Bjermer L. et al. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 — The fibrotic link to disease severity. *Respir Med X.* 2020;2:100023. DOI: 10.1016/j.rmx.2020.100023.
15. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., Черняк А.В. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких / острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1N1. Пульмонология. 2011;4:58–66.
16. Tilocca B., Soggiu A., Sanguinetti M. et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes Infect.* 2020;22(4–5):188–194. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.002.
17. Самсонова М.В., Контрощиков А.С., Черняев А.Л. и др. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. Пульмонология. 2021;31(5):571–579. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.

18. Тишков А.В., Золотницкая В.П., Амосов В.И. Анализатор изображений перфузионной сцинтиграфии легких (LungScintAnalyser). Программа для ЭВМ № 2016615201. 23.05.2016 г.
19. Аверьянов А.В., Дивакова Т.И., Балионис О.И. и др. Постковидное поражение легких с дыхательной недостаточностью: есть ли терапевтические инструменты? Практическая пульмонология. 2021;3:11–14. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12416.
20. Cares-Marambio K., Montenegro-Jiménez Y., Torres-Castro R. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis.* 2021;18:14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240.
21. Sonnweber T., Tymoszyk P., Sahanic S. et al. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: A longitudinal observational prospective multicenter trial. *Elife.* 2022;11:e72500. DOI: 10.7554/eLife.72500.
22. Orme J.Jr., Romney J.S., Hopkins R.O. et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(5):690–694. DOI: 10.1164/rccm.200206-5420C.
23. Hui D.S., Wong K.T., Ko F.W. et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest.* 2005;128(4):2247–2261. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247.
24. Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT Manifestations in a Patient Recovered from 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China. *Radiology.* 2020;295(1):20. DOI: 10.1148/radiol.2020200269.
25. Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S. et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003;228(3):810–815. DOI: 10.1148/radiol.2283030726.
26. Wu X., Dong D., Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Med Sci Monit.* 2016;22:2793–2799. DOI: 10.12659/msm.896985.
27. D'Onofrio V., Keulen L., Vandendriessche A. et al. Studying the clinical, radiological, histological, microbiological, and immunological evolution during the different COVID-19 disease stages using minimal invasive autopsy. *Sci Rep.* 2022;12(1):1360. DOI: 10.1038/s41598-022-05186-y.

References

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med.* 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
2. Martini K., Larici A.R., Revel M.P. et al. COVID-19 pneumonia imaging follow-up: when and how? A proposition from ESTI and ESR. *Eur Radiol.* 2022;32(4):2639–2649. DOI: 10.1007/s00330-021-08317-7.
3. Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology.* 2020;296(2):E15–E25. DOI: 10.1148/radiol.2020200490.
4. McDonald L.T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;320(2):L257–L265. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2020.
5. Сперанская А.А., Осипов Н.П., Лыскова Ю.А., Амосова О.В. CT patterns of residual changes in COVID-19 lung lesions. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2021;12(4):58–64 (in Russ.). DOI: 10.22328/2079-5343-2021-12-4-58-64.
6. Pershina E.S., Cherniaev A.L., Samsonova M.V. et al. Comparison of the CT patterns and pulmonary histology in patients with COVID-19. *Medical Visualization.* 2020;24(3):37–53 (in Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2020-3-37-53.
7. Fang Y., Zhang H., Xie J. et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115–E117. DOI: 10.1148/radiol.2020200432.
8. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715–721. DOI: 10.1148/radiol.2020200370.
9. 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–E186. DOI: 10.1148/radiol.2021203153.
10. Lerum T.V., Aaløkken T.M., Brønstad E. et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003448. DOI: 10.1183/13993003.03448-2020.

11. Yang Z.L., Chen C., Huang L. et al. Fibrotic Changes Depicted by Thin-Section CT in Patients With COVID-19 at the Early Recovery Stage: Preliminary Experience. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:605088. DOI: 10.3389/fmed.2020.605088.
12. Revel M.P., Parkar A.P., Prosch H. et al. COVID-19 patients and the radiology department — advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol*. 2020;30(9):4903–4909. DOI: 10.1007/s00330-020-06865-y.
13. Froidure A., Mahsouli A., Liistro G. et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. *Respir Med*. 2021;181:106383. DOI: 10.1016/j.rmed.2021.106383.
14. Wigén J., Löfdahl A., Bjermer L. et al. Converging pathways in pulmonary fibrosis and Covid-19 — The fibrotic link to disease severity. *Respir Med X*. 2020;2:100023. DOI: 10.1016/j.ymex.2020.100023.
15. Avdeev S.N., Karchevskaya N.A., Baimakanova G.E., Cherniak A.V. One year follow up of patients with acute lung injury / acute respiratory distress syndrome caused by influenza A / H1N1 virus. *Pulmonology*. 2011;4:58–66 (in Russ.).
16. Tilocca B., Soggiu A., Sanguinetti M. et al. Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microbes Infect*. 2020;22(4–5):188–194. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.04.002.
17. Samsonova M.V., Kontorschikov A.S., Cherniaev A.L. et al. Long-term pathological changes in lungs after COVID-19. *Pul'monologiya*. 2021;31(5):571–579 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
18. Tishkov A.V., Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I. Perfusion lung scintigraphy image analyzer (LungScintAnalyser). Computer program No. 2016615201. 05.23.2016 (in Russ.).
19. Averyanov A.V., Divakova T.I., Balionis O.I. et al. Post-COVID Lung Tissue Damage with Respiratory Failure: Are There Any Therapeutic Tools? *Practical pulmonology*. 2021;3:11–14 (in Russ.). DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12416.
20. Cares-Marambio K., Montenegro-Jiménez Y., Torres-Castro R. et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211002240. DOI: 10.1177/14799731211002240.
21. Sonnweber T., Tymoszuk P., Sahanic S. et al. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: A longitudinal observational prospective multicenter trial. *Elife*. 2022;11:e72500. DOI: 10.7554/eLife.72500.
22. Orme J.Jr., Romney J.S., Hopkins R.O. et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):690–694. DOI: 10.1164/rccm.200206-542OC.
23. Hui D.S., Wong K.T., Ko F.W. et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247–2261. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247.
24. Shi H., Han X., Zheng C. Evolution of CT Manifestations in a Patient Recovered from 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China. *Radiology*. 2020;295(1):20. DOI: 10.1148/radiol.2020200269.
25. Antonio G.E., Wong K.T., Hui D.S. et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology*. 2003;228(3):810–815. DOI: 10.1148/radiol.2283030726.
26. Wu X., Dong D., Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Med Sci Monit*. 2016;22:2793–2799. DOI: 10.12659/msm.896985.
27. D'Onofrio V., Keulen L., Vandendriessche A. et al. Studying the clinical, radiological, histological, microbiological, and immunological evolution during the different COVID-19 disease stages using minimal invasive autopsy. *Sci Rep*. 2022;12(1):1360. DOI: 10.1038/s41598-022-05186-y.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Золотницкая Валентина Петровна — д.б.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-7982-3805.

Сперанская Александра Анатольевна — д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8322-4509.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заведующая лабораторией ХОПЛ НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Титова Ольга Николаевна — профессор, д.м.н., директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Амосова Ольга Викторовна — ординатор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ПСПбГМУ им. И.П. Павлова; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-2482-7435.

Контактная информация: Золотницкая Валентина Петровна, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.07.2022.

Поступила после рецензирования 02.08.2022.

Принята в печать 25.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Valentina P. Zolotnitskaya — Dr. Sc. (Bio.), Senior Researcher at the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7982-3805.

Alexandra A. Speranskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine with X-Ray and Radiological Departments, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8322-4509.

Natalia A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of the COPD Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Olga N. Titova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Olga V. Amosova — Resident of the Department of Radiology and Radiation Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2482-7435.

Contact information: Valentina P. Zolotnitskaya, e-mail: zolotnitskaja68@yandex.ru.

Financial Disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.07.2022.

Revised 02.08.2022.

Accepted 25.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375

Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований)

Т.Н. Биличенко

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

При COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения развиваются выраженные воспалительные изменения в легких и других органах, вовлеченных в патологический процесс, с соответствующими симптомами и функциональными нарушениями, сохраняющимися дольше 12 нед., обозначенными как постковидный синдром (ПКС) и требующими лечения. В обзоре представлены патогенетические основы ПКС, поражение органов при котором носит системный характер. Особое внимание уделено изменениям, развивающимся в органах дыхательной системы (ателектазы в альвеолярных структурах легких, ремоделирование эпителия бронхов, отложение гиалуроновой кислоты в просвете альвеол, бронхов и периальвеолярном интерстиции с образованием соединительной ткани), которые в отдаленном периоде, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сопутствующими заболеваниями органов дыхания, приводят к фиброзным изменениям. Это в свою очередь затрудняет прохождение кислорода и углекислого газа через стенку альвеол, ухудшает переносимость физической нагрузки и качество жизни, а у пожилых пациентов увеличивает летальность. Обозначены основные направления патогенетически обусловленной терапии пациентов с поражением органов дыхания в амбулаторных условиях, обеспечивающей сокращение сроков реабилитации и улучшение здоровья пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, альвеолярный эпителий, ателектазы, коморбидность, реабилитация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Биличенко Т.Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):367–375. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.

Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (overview)

T.N. Bilichenko

Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In COVID-19 of moderate to severe degree, there are significant inflammatory changes in the lungs and other organs involved in the pathological process with corresponding symptoms and functional disorders lasting longer than 12 weeks. They are designated as postcovid syndrome (PCS) and require further treatment. The article presents the pathogenetic mechanism of PCS, in which organ damage has the systemic nature. Special attention is paid to the changes in the organs of the respiratory system (atelectasis in the alveoli within the lungs, remodeling of the bronchial epithelium, hyaluronan deposition in the lumen of alveoli, bronchi and perialveolar interstitial with the formation of connective tissue), which in the long term lead to fibrous changes, especially in patients with severe COVID-19 and concomitant respiratory diseases. This, in turn, makes oxygen and carbon dioxide to pass through the alveoli wall with difficulties, decreases exercise tolerance and life quality, and increases mortality in elderly patients. The article also outlines the main directions of pathogenetically conditioned therapy of patients with respiratory disorder in the outpatient settings, providing a decrease in rehabilitation period and improving the patients condition.

KEYWORDS: postcovid syndrome, alveolar epithelium, atelectasis, comorbidity, rehabilitation.

FOR CITATION: Bilichenko T.N. Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (overview). Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):367–375 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы постковидного синдрома (ПКС) связана с широким распространением респираторной вирусной SARS-CoV-2-инфекции (COVID-19) в России и в мире и недостаточной информированностью медицинских работников о ее последствиях. По данным Роспотребнадзора, на 31 марта 2022 г. в России было зарегистри-

ровано 17 842 925 человек с подтвержденным диагнозом COVID-19, в том числе в Москве 2 757 421 человек, из которых умерли 368 722 (2,07%) и 43 138 (1,56%) человек соответственно [1]. Легкое заболевание без пневмонии или с пневмонией с поражением до 25% ткани легких регистрировалось в 81% случаев, а около 19% пациентов имели среднетяжелое и тяжелое течение инфекции и нуждались

в госпитализации. В легких случаях выздоровление наступало в сроки от 2 до 6 нед., но у части пациентов продолжительность выздоровительного периода увеличивалась. После госпитализации по поводу тяжелого COVID-19 до 20% пациентов отмечали сохранение симптомов разной степени выраженности, среди которых преобладали признаки поражения органов дыхания и сосудов [2].

Цель обзора: определить патогенетические основы ПКС и тактику ведения пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 в амбулаторных условиях.

Этиология COVID-19

COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2, который с 2019 г. имеет эпидемическую циркуляцию и в 2020 г. стал причиной пандемии. Вирус SARS-CoV-2 отличается высокой изменчивостью, и предположение, что он со временем ослабеет и перейдет в категорию эндемических инфекций, подобно другим респираторным, не подтверждается. Появление новых штаммов сопровождается повышенной заболеваемостью с увеличением числа случаев госпитализации и летальных исходов. За 2020–2021 гг. были выявлены несколько штаммов, обозначенных в соответствии с системой классификации ВОЗ как «британский» штамм — альфа (B.1.1.7), «южноафриканский» — бета (B.1.351), «бразильский» — гамма (P.1), 2 подвида «индийского» штамма — дельта и каппа (B.1.617.2 и B.1.617.1), 26 ноября 2021 г. выявлен «южноафриканский» штамм — омикрон (B.1.1.529). В феврале — марте 2022 г. среди населения России выявлено 2 штамма вируса: дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529) [3, 4]. В последних штаммах мутации L452R и F486 обеспечивают повышенную трансмиссивность (заразность), первая из мутаций, обнаруженная еще в дельта-штамме, позволяет легче связываться с рецептором ACE2, через который вирус попадает в клетки человека, а F486 ослабляет нейтрализацию антител и помогает ускользать от иммунитета, созданного вакциной. По данным ВОЗ, штамм омикрон отличается повышенной заразностью в связи с наличием 15 мутаций в рецепторной области S-белка кроме других мутаций, что увеличивает скорость передачи вируса. Если в начале пандемии среднее число заразившихся от инфицированного человека в наивной популяции составляло 1,5–2,5 и инкубационный период варьировал от 1 до 10 дней, то для штамма омикрон этот показатель равен 5, а инкубационный период сократился до 2,5–4 дней. Резко увеличилось и число репродукций R: с 0,8 до 1,4 — столько человек в среднем заражает один инфицированный [5].

Патогенез и клиническая картина COVID-19 и ПКС

COVID-19 обусловлен попаданием SARS-CoV-2 в клетку путем присоединения к рецепторам АПФ2 с помощью трансмембранного гликопротеина CD147 [6]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. При этом и структура домена связывания у клиновидного гликопротеина на поверхности вируса SARS-CoV-2 более сильная, чем у других ТОРС-подобных коронавирусов, так как он имеет сайт для расщепления фуриноподобными протеазами. Рецепторы АПФ2

имеются на эндотелиальной и эпителиальной поверхности альвеол, на энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки, на клетках надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (зоны гипоталамуса и гипофиза), эндотелия сосудов и макрофагах. При COVID-19 наиболее часто поражаются эпителий гортани, мерцательный эпителий дыхательных путей, альвеолоциты I и II типов с развитием диффузного альвеолярного повреждения и респираторного дистресс-синдрома [7]. У части пациентов выявляется специфическое поражение эндотелия сосудов легких, миокарда, почек и других органов в виде эндотелиита и выраженного альвеолярного геморрагического синдрома, обусловленного прямой вирусной инвазией или иммуноопосредованным повреждением. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) проявляется симптомами катарального гастроэнтероколита. Повреждение иммунокомпетентных органов сопровождается апоптозом и пироптозом лимфоцитов, преимущественно CD4⁺ T-клеток, что лежит в основе лимфопении, синдрома гиперактивности макрофагов, гемофагоцитарного синдрома, нетоза нейтрофильных лейкоцитов и является одной из причин синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Нарушения гемостаза обусловлены гиперкоагуляцией и имунотромбозом, включающим повышение уровня фактора свертывания VIII, фактора Виллебранда, фибриногена и концентрации D-димера, а также эндотелиопатией. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости в сочетании с эндотелиопатией могут стать причиной поражения головного мозга.

Морфологической основой проявлений ПКС со стороны дыхательной системы являются экссудативно-пролиферативное воспаление и диффузное повреждение альвеолярного эпителия с его последующим ремоделированием, ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния в легочную ткань в остром периоде болезни [7]. При гистологическом исследовании легочной ткани на 4–37-е сутки болезни у погибших обнаружены выраженный внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков альвеол в виде полосок разной толщины. Отмечены: повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, — десквамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, альвеолоцитов I и II типа, пролиферация альвеолоцитов II типа; полнокровие ветвей легочных артерий и вен, капилляров межальвеолярных перегородок с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, сладжами эритроцитов, организующимися и фибриновыми тромбами, очагами периваскулярных кровоизлияний, внутрибронхиолярными и внутриальвеолярными скоплениями эритроцитов. У трети умерших выявлены очаговые кровоизлияния и/или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружена выраженная экспрессия фактора VIII [7].

С учетом представленных данных можно предполагать, что экссудативная фаза воспаления может разрешиться с полным восстановлением структуры легких. Появление фибробластической ткани с уплотнением межальвеолярных и междольковых перегородок, десквамацией альвеолярного эпителия в экссудативно-пролиферативной фазе воспаления приводит к образованию соединительной ткани и рубцовым изменениям в легких. Кроме того, у пациен-

тов с тяжелыми формами заболевания имеет место поражение сосудов легких в виде эндотелиита и ДВС-синдрома, что также нарушает восстановление тканей.

В течении COVID-19 различают: острую стадию, когда симптомы определяются не дольше 4 нед. от начала болезни; продолжающуюся симптоматическую стадию в течение 4–12 нед. от начала заболевания; состояние после заболевания (ПКС), когда симптомы сохраняются дольше 12 нед. и их нельзя объяснить альтернативным диагнозом [2]. В соответствии с МКБ-10 ПКС относится к разделу медицины «Инфекционные и паразитарные болезни» и кодируется как личный анамнез COVID-19 (U08.9) или состояние после COVID-19 (U09.9) с указанием проявлений болезни. Критерием диагноза ПКС является наличие перенесенной инфекции, подтвержденной положительным результатом ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2, или вероятного случая инфекции COVID-19 с обнаружением иммуноглобулина G (IgG) или суммарных IgM, IgG к вирусу SARS-CoV-2. ПКС не связан с активной вирусной инфекцией и риском заражения окружающих. Пример формулировки диагноза ПКС: U09 Состояние после COVID-19. Постковидный синдром (ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка положительный, дата; КТ-4, дата): Состояние после ИВЛ. Остаточные интерстициальные изменения легких с преобладанием фиброза, кавитация верхних долей. Дыхательная недостаточность II степени. Головная боль. Нарушение сна. Артралгия. Кожные проявления (выпадение волос).

COVID-19 может протекать с разной выраженностью симптомов и степенью тяжести, от легкой до критической, которая определяется прежде всего объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТГК), выраженностью дыхательной, сердечно-сосудистой и органной недостаточности [2]. К группе риска тяжелого течения COVID-19 и связанных с ним последствий для здоровья относятся пациенты, имеющие группу крови А (II), мужского пола (отношение шансов (ОШ) 1,59, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,53–1,65), чернокожие (ОШ 1,48, 95% ДИ 1,30–1,69), южноазиатские народы (ОШ 1,44, 95% ДИ 1,32–1,58), лица пожилого возраста (ОШ 1,59 на 10 лет, 95% ДИ 1,19–2,13), курильщики (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,98–1,18) [4]. Наличие у пациента хронических болезней увеличивает риск тяжелого течения и летального исхода при COVID-19. При ишемической болезни сердца (ИБС) показатель летальности в 5,1 раза выше, чем при ее отсутствии (10,4% и 2,2% соответственно; ОШ 5,16, 95% ДИ 5,16–8,49, $p < 0,0001$), при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — в 3,5 раза (4,8% и 1,4% соответственно; ОШ 3,55, 95% ДИ 1,88–6,79, $p < 0,001$), при сахарном диабете (СД) — в 1,9 раза (19,3% и 11,1% соответственно; ОШ 1,92, 95% ДИ 1,48–2,48, $p < 0,001$), при артериальной гипертензии (АГ) — в 1,1 раза (38,7% и 22,2% соответственно; ОШ 1,09, 95% ДИ 1,05–1,14, $p < 0,001$). Хроническая почечная недостаточность увеличивает частоту неблагоприятного исхода в 3,7 раза (ОШ 3,69, 95% ДИ 3,09–4,39), ожирение с индексом массы тела 40 кг/м^2 и выше — в 1,9 раза (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,72–2,13). Риск тяжелого течения этой инфекции также повышен при аутоиммунных заболеваниях, иммуносупрессивных состояниях, гематологических злокачественных новообразованиях [6].

Анализ данных КТГК 260 594 пациентов (соотношение мужчин и женщин 44%/56%, средний возраст 49,5 года), проведенный с помощью искусственного интеллекта, показал, что частота поражения легких варьирова-

ла от 64,0% до 79,9%: изменения до 25% (КТ-1) поражения легких имели место в 46,2–56,9% случаев, до 50% (КТ-2) — в 15,5–22,3%, до 75% (КТ-3) — в 4,3–5,7% и больше 75% (КТ-4) — в 0,2–0,5% [8].

Основными причинами смерти при COVID-19 были: острый респираторный дистресс-синдром — 93,2% случаев, сердечно-сосудистые осложнения — 3,7% и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 1,0%. Летальность среди пациентов, находившихся на кислородотерапии, составила 10,1% и увеличивалась при переводе на неинвазивную (36,8%) или инвазивную (76,5%) вентиляцию легких. Риск смерти увеличивался с возрастом, при наличии ИБС, ожирения, СД 2 типа, и в возрастных группах старше 50 лет у мужчин он был достоверно выше, чем у женщин [9]. Изменения в легких после тяжелого заболевания могут сохраняться длительное время и обуславливать симптомы ПКС. Ранее проведенные исследования у 54 пациентов через 24 мес. после перенесенного COVID-19 выявили, что показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, общей емкости легких и диффузионной способности $< 80\%$ должной величины имелись соответственно у 10 (18,2%), 9 (16,4%), 6 (10,9%) и 29 (52,7%) пациентов и дистанция, пройденная в тесте с 6-минутной ходьбой, была у них меньше, чем в группе сравнения [10].

На стадии выздоровления после COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения у значительной части пациентов отмечается широкий спектр меняющихся во времени физических или ментальных проявлений, связанных с остаточным воспалением, иммунной дисфункцией после вирусного повреждения органов, а также с неспецифическими эффектами госпитализации и последствиями интенсивной терапии, социальной изоляции и обострением сопутствующих хронических заболеваний.

Наиболее частые симптомы, регистрируемые до 12 нед. от начала заболевания, включали усталость (15–87% пациентов), одышку (10–71%), боль в груди (12–44%), кашель (17–34%), а также сердцебиение, перебои в сердце, психологические и когнитивные расстройства, нарушение обоняния и желудочно-кишечные расстройства [2]. При этом у одной трети пациентов отмечалось более 1 симптома, в том числе такие, как боли в суставах, головная боль, головокружения, насморк, плохой аппетит, боли в мышцах, бессонница, выпадение волос, повышенная потливость, расстройство стула и неконтролируемое изменение массы тела.

Среди симптомов продолжительностью более 12 нед. (собственно ПКС) были: усталость — 47% (95% ДИ 27–68%), одышка — 22,0% (95% ДИ 12–32%), нарушение сна — 36% (95% ДИ 10–74%), депрессия — 22,0% (95% ДИ 20–24%), выпадение волос — 23% (95% ДИ 21–25%), когнитивные нарушения — 24,0% (95% ДИ 18–21%) [11]. Некоторые пациенты отметили нехватку дыхания, боль при дыхании, боль в грудной клетке, постоянный кашель, изменение ритма сердца. Анализ данных показал, что повышенный риск ПКС имели женщины (ОШ 1,49, 95% ДИ 1,24–1,79), а также лица с нарушениями ментального здоровья (ОШ 1,46, 95% ДИ 1,17–1,83) и общего здоровья (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,25–2,09), с бронхиальной астмой (БА) (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,07–1,62), с избыточной массой тела (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,12–1,21), с ожирением (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,47–1,59), курильщики (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,28–1,41) и пациенты после госпитализации по поводу COVID-19 (ОШ 3,46, 95% ДИ 2,93–4,09) [11].

Исследователи [12], повторно обследовав 81 пациента (средний возраст $51,8 \pm 11,7$ года) с исходными изменениями в легких через 90–111 дней после COVID-19, попытались выявить лиц, подверженных риску развития последствий со стороны легких. Отсутствие симптомов заболевания констатировали в 33% случаев и полное разрешение по данным КТГК — в 56,8%. Лидирующими исходными признаками на КТГК в группах полного разрешения (ПР) и остаточных изменений (ОИ) были: «матовое стекло» — 68,6% и 73,9% соответственно, консолидация — 17,1% и 8,7%, смешанный паттерн — 14,3% и 17,4%. Через 3 мес. в группе ОИ изменения по типу «матового стекла» имели 45,7% пациентов, по типу паренхиматозных полос — 25,7%, смешанные изменения в виде паренхиматозных полос и «матового стекла» — 17,2%, бронхоэктазов — 17,2%, утолщения междольковых перегородок — 11,4%. По сравнению с обследованными с ПР вирусной пневмонии пациенты с ОИ были старше по возрасту ($59,6 \pm 9,3$ года и $45,8 \pm 13,8$ года), курильщиков среди них было 51,8% (28,3%), мужчин — 60,0% (63%), имели ИМТ >25 кг/м² — 60,0% (26,0%). Сопутствующие заболевания, среди которых преобладали СД, АГ и ХОБЛ, имелись соответственно у 80% с ОИ и у 43,5% с ПР; продолжительность лечения в стационаре у пациентов с ОИ была больше ($11,2 \pm 4,1$ дня и $7,6 \pm 2,3$ дня соответственно), а в ОИТ находились 28,6% пациентов против 6,5% пациентов с ПР. По данным клинического обследования, количество лейкоцитов крови, уровень СРБ, балл тяжести пневмонии в группе ОИ по сравнению с группой ПР были выше, а исходная сатурация в период госпитализации — ниже ($88,1 \pm 2,2\%$ и $92,3 \pm 3,8\%$ соответственно), терапия стероидами применялась только у 51,8% пациентов (против 84,8% в группе ПР).

Метаанализ данных 7 публикаций с результатами исследования функции дыхания пациентов с хроническими болезнями органов дыхания (БОД) и без таковых через 30 и более дней от начала COVID-2019 выявил нарушение диффузионной способности легких (ДСЛ) у 39,0% пациентов, нарушение вентиляционной функции легких (ВФЛ) рестриктивного и обструктивного типа у 15,0% и обструктивного типа у 7,0%. Тест с 6-минутной ходьбой с контролем ЧДД и ЧСС, SpO₂ до и после ходьбы по 30-метровому коридору выявил снижение переносимости физической нагрузки (тест считается положительным при десатурации при ходьбе $\geq 4\%$ от исходного уровня в покое) [13].

В целом к основным патогенетическим механизмам ПКС, определяющим появление различных симптомов, в том числе легочных, можно отнести следующие:

- 1) иммунные нарушения в виде уменьшения общего количества В-, Т- и NK-клеток в крови пациентов с COVID-19, особенно при тяжелой форме течения инфекции, с сохранением функции CD4⁺, CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток и дисрегуляция Т-клеточных реакций, что может вызывать иммунопатологию с замедлением ликвидации воспалительных изменений в тканях органов [6];
- 2) фиброзирование легочной ткани под действием вируса SARS-CoV-2 и в результате повышения активности трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [14];
- 3) воспаление и продукция цитокинов ИЛ-1, TNF, CD31⁺ в эндотелии и молекул адгезии (EpcAM⁺) в альвеолах, их влияние на синтез и отложение гиалуроновой кислоты-2 (HAS-2) и деление фибробластов [15];

- 4) апоптоз нейтрофилов и нетоз с образованием в дыхательных путях секрета, содержащего ДНК и гиалуроновую кислоту (линейный гликозаминогликан) [16];
- 5) поражения альвеолоцитов II типа с нарушением синтеза и реутилизации легочного сурфактанта и его дефицитом, способствующим ателектазам (дистелектазам) альвеолярных структур [17];
- 6) повреждение эндотелия сосудов легких с микротромбами и нарушением микроциркуляции [7].

Таким образом, коррекция этих патологических процессов посредством назначения противовоспалительной и антифиброзной терапии, улучшение микроциркуляции, уменьшение тромбообразования — все это может способствовать, в частности, восстановлению легочной ткани.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

Ввиду многофакторности патогенеза ПКС его клинические проявления варьируют в широком диапазоне и могут затрагивать различные органы и системы. В связи с этим рабочая классификация ПКС [2, 18] предусматривает выделение респираторного, кардиального, гастроинтестинального, ренального, эндокринного, неврологического, психопатологического, ревматического, дерматологического вариантов течения, а также форм с нутритивной недостаточностью и повреждением клеток крови.

На амбулаторном этапе при обращении пациента с ПКС за медицинской помощью оценивают выраженность воспаления на основании данных клинического анализа крови, уровней СРБ, ферритина, трансаминаз. При признаках сердечной недостаточности определяют натрийуретический пептид, тропонин, D-димер; при артралгиях и миалгиях — антинуклеарные антитела и креатинфосфокиназу, а при мышечной слабости — глюкозу крови и уровень гормонов щитовидной железы. Для выявления поражения почек исследуются мочевина и креатинин крови. При поражении легких проводится рентгенография грудной клетки через 3 или 6 мес. от начала болезни, а при подозрении на ТЭЛА мелких ветвей — КТГК с ангиографией, ЭКГ, УЗИ сердца. Спирометрическое исследование целесообразно проводить через 6 или 12 нед. от начала заболевания. При каждом посещении терапевта измеряется показатель пульсоксиметрии в покое и после 40 шагов по кабинету или в пробе «сесть-встать». Целевой уровень SpO₂ составляет 94–98%. На завершающем этапе лечения проводится тест с 6-минутной ходьбой.

Признаки поражения органов дыхания (респираторные симптомы, нарушение вентиляционной или диффузионной функции легких, остаточные интерстициальные изменения в легких с преобладанием фиброза / матового стекла, консолидации/кавитации и др. с дыхательной недостаточностью, состояние после ИВЛ, экстракорпоральной мембранной оксигенации) занимают лидирующее место в структуре симптомов ПКС и наиболее выражены при хронических БОД [2]. Воспаление, обусловленное продуктами метаболизма микроорганизмов, вызывает местные нарушения, как тканевые, так и иммунные. Иммунные нарушения выражаются в снижении функциональной способности клеток защиты, ослаблении различных звеньев гуморального иммунитета. Само воздействие инфекционного агента часто становится

причиной вторичного угнетения иммунитета. Назначение иммуномодулирующих лекарств позволяет сократить продолжительность воспалительной реакции и сроки выздоровления [14].

В течение ряда лет для лечения пациентов с пневмонией и обострениями хронических БОД применяется отечественный препарат азоксимера бромид (АзБ) (Полиоксидоний®, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия), который относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов [19]. Данный класс соединений не имеет аналогов в мире как по структуре, так и по свойствам. Наиболее выраженный эффект АзБ проявляется в увеличении относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, повышении соотношения CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов, увеличении содержания IgA и IgG в сыворотке крови преимущественно у лиц с исходно сниженными значениями данных показателей. При исходно повышенных показателях отмечена нормализация содержания лейкоцитов крови. В экспериментах *in vitro* было показано, что АзБ подавляет способность нейтрофилов к нетозу — формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек [14]. Обладая антиоксидантными свойствами и мембраностабилизирующей активностью, АзБ обеспечивает удаление из организма активных радикалов кислорода и продуктов перекисного окисления липидов, ингибирует свободнорадикальные реакции, проявляет выраженную антиоксидантную активность в связи с блокированием растворимых веществ, токсичных для живых клеток, и микрочастиц, что особенно важно при развитии респираторной инфекции. Назначение АзБ пациентам с SARS-CoV-2-инфекцией патогенетически обосновано [14, 20], и он продемонстрировал указанные свойства при лечении пациентов в остром периоде COVID-19 [21] и периоде выздоровления [22]. В исследовании С.В. Ефимова и соавт. [21] у 32 человек, госпитализированных с COVID-19, включая 22 человека с тяжелым течением болезни, благодаря применению АзБ в комплексной стандартной терапии на 9–10-й день удалось добиться улучшения состояния, нормализации SpO₂ крови, снижения уровня СРБ, все пациенты были выписаны. На 28–72-й день исследования не было зарегистрировано случаев вторичной инфекции или отложенной смертности. К.В. Касьяненко и соавт. [22] в проспективном открытом сравнительном неинтервенционном клиническом исследовании в параллельных группах оценили влияние АзБ на выраженность и длительность некоторых симптомов, сохраняющихся свыше 12 нед. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, и уровень хронического стресса методом стандартного опроса. Опытную группу составили 55 человек, которые принимали АзБ в течение 10 дней, а группу сравнения — 35 человек, которые не получали медицинских препаратов. Установлено статистически значимое снижение частоты выявления боли в суставах и мышцах, головной боли, частоты гипосмии, нарушения концентрации внимания, головокружения на 10-й день наблюдения в опытной группе по сравнению с группой сравнения.

После COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения с признаками дыхательной и сердечной недостаточности на фоне сопутствующих хронических болезней легких и сердца, СД и других состояний, ассоциированных с нарушением иммунитета, повышен риск развития фиброзного процесса в легких [2, 12, 13]. Некоторых пациентов беспокоят одышка, кашель, тяжесть в грудной клетке и снижение

переносимости физической нагрузки, в анализе крови имеются воспалительные изменения. Для восстановления легочной ткани и снижения риска развития легочного фиброза пациентам группы риска тяжелого течения заболевания, указанным ранее, рекомендуется введение ферментного препарата бовгиалурионидаза азоксимер (БовА). Выраженные противомембранозные свойства препарата обеспечиваются конъюгацией гиалурионидазы с носителем производного АзБ, что увеличивает устойчивость фермента к денатурирующим воздействиям. Препарат обладает гиалурионидазной ферментативной активностью пролонгированного действия, хелатирующими, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами и умеренно выраженным противовоспалительным действием [23]. Эффективность БовА доказана в сравнительных исследованиях по лечению интерстициальных заболеваний легких и повреждения легких, вызванных COVID-19. Было продемонстрировано уменьшение одышки, улучшение показателей газообмена, ВФЛ, уменьшение объема поражения легочной ткани по данным КТГК и улучшение переносимости физической нагрузки после курсового применения БовА [24–26].

В открытом сравнительном многоцентровом проспективном исследовании DISSOLVE среди 160 пациентов с остаточными изменениями в легких, выявленными не позднее 2 мес. после выписки из стационара после COVID-19, была подтверждена эффективность БовА в профилактике и лечении поствоспалительного пневмофиброза и интерстициальных изменений легких [26]. В группе пациентов, получивших препарат в дозе 3000 МЕ 1 раз в 5 дней внутримышечно, на 75-й день уменьшалась одышка, увеличивалась ФЖЕЛ, сатурация крови, дистанция пути в тесте с 6-минутной ходьбой. Этот эффект сохранялся на 180-й день и превышал таковой в группе базисной терапии.

Некоторых пациентов с ПКС длительно беспокоят респираторные симптомы (РС) (кашель, мокрота, хрипы в груди), связанные с поражением бронхов после перенесенной вирусной инфекции, регистрируется нарушение вентиляционной функции легких. В этих случаях применяются ингаляционные β₂-агонисты и м-холинолитики короткого действия до исчезновения РС. Небулайзерная терапия комбинацией β₂-агониста и антихолинергического средства может обеспечивать более выраженный бронходилатирующий эффект, чем каждый препарат в отдельности. В соответствии с рекомендациями GINA (2021) и GOLD (2021) в период выздоровления после COVID-19 у пациентов с БА и ХОБЛ должно быть продолжено лечение, соответствующее тяжести заболевания [27, 28]. Основа базисной терапии ХОБЛ — длительно действующие бронходилататоры, которые увеличивают проходимость дыхательных путей и уменьшают выраженность феномена «воздушной ловушки» и гиперинфляцию легких, следовательно, уменьшают симптомы ХОБЛ. Препаратами первой линии являются длительно действующие β₂-агонисты и длительно действующие антихолинергические препараты как в монотерапии, так и в комбинации.

После COVID-19 у части пациентов регистрируются обострения БА и ХОБЛ, что связано с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, -6, -11) в эпителиальных клетках дыхательных путей [29]. Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) оказывают противовоспалительное действие, уменьшают выраженность отека слизистой бронхов, продукцию слизи, образование мокроты и гиперреактивность дыхательных путей. Если пациент с ХОБЛ или БА

получал иГКС до вирусной инфекции, то после инфекционного заболевания прием иГКС при обострении заболевания должен быть продолжен в повышенной дозе с использованием иГКС при помощи дозированного аэрозольного ингалятора и спейсера или небулайзера. Применение иГКС обосновано у тех, кто ранее получал это лечение в качестве базисной терапии, т. е. пациентам с БА и ХОБЛ прерывать базисную терапию иГКС не рекомендуется, чтобы избежать обострения заболеваний. Данных о влиянии иГКС на степень тяжести COVID-19 и исходы заболевания пока недостаточно, но при наличии показаний к иГКС эти лекарства назначаются пациентам с ПКС коротким курсом до 7–10 дней, если они не являлись базисной терапией [30].

Антибактериальные препараты назначаются пациентам с ПКС только при присоединении бактериальной инфекции, с увеличением количества вязкого гнойного бронхиального секрета и применяются одновременно с муколитиками и отхаркивающими средствами. Предполагается, что применение препарата гиалуронидазы, разрушающего гиалуроновую кислоту и снижающего вязкость бронхиального секрета, может быть полезно при ПКС [16, 31, 32].

Важнейшим фактором, обуславливающим проявления ПКС и системное нарушение микроциркуляции в различных органах, является системная дисфункция эндотелия, эндотелиит [33]. Наиболее ярко клиническая картина проявляется при поражении микроциркуляторного звена легких, являясь основанием для выполнения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких с целью выявления нарушений микроциркуляции. Данные ОФЭКТ у 136 пациентов с доказанным COVID-19 разной степени тяжести, перенесенным с мая 2020 г. по июнь 2021 г., выявили изменения микроциркуляции в легких в постковидном периоде. Степень выраженности этих нарушений достоверно зависела от степени поражения легочной паренхимы (коэффициент корреляции (r_s) 0,76, $p=0,01$) и демонстрировала среднюю корреляционную зависимость от сроков заболевания ($r_s=0,48$, $p=0,05$) и степени остаточных изменений по данным КТГК ($r_s=0,49$, $p=0,01$). На всех этапах после COVID-19 у пациентов с сохраняющимися клиническими жалобами наблюдались изменения микроциркуляции в сосудах легких, что может свидетельствовать о развитии васкулита. Несмотря на регресс изменений к 3–6-му месяцу после COVID-19 по данным ОФЭКТ у 30–36% пациентов регистрировался фиброзирующий процесс в легких. Подобные изменения через 9 и 11 мес. были выявлены у 19,1% обследованных. На формирование фиброзных изменений с последующим исходом в вирус-ассоциированное интерстициальное заболевание легких, независимо от степени тяжести пневмонии, может указывать ряд признаков. Среди них по данным ОФЭКТ: 1) прогрессирующее снижение микроциркуляции в нижних отделах легких; 2) появление локальных зон гипоперфузии с критически низким накоплением радиофармпрепарата; 3) длительное время сохраняющиеся участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», ретикулярные изменения и развитие тракционных бронхоэктазов; 4) снижение ДСЛ и альвеолярного объема [33]. Хорошо известные препараты для улучшения микроциркуляции в поврежденных тканях (пентоксифиллин), антигипоксического действия (триметазидина дигидрохлорид) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) ускоряют восстановительные процессы у пациентов с ПКС [34, 35].

Венозный и артериальный тромбоз регистрируют у 31% госпитализированных с COVID-19 [36]. Венозные тромбоэмболии были наиболее частыми (27%) и преимущественно в легочной артерии. Независимыми предикторами тромбоэмболии были старший возраст и наличие коагулопатии (протромбиновое время более чем на 3 с превышающее верхний предел нормальных значений, активированное частичное тромбопластиновое время более 5 с соответственно (ОШ 4,1, 95% ДИ 1,9–9,1), повышенные уровни D-димера, фибриногена и антитромбина. При подтверждении тромботической микроангиопатии и рецидивирующей ТЭЛА или венозных тромбозов применяются антикоагулянты в стандартных дозах. Эти рекомендации сохраняют свою актуальность при ПКС с обязательным контролем показателей системы гемостаза.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к числу наиболее часто используемых препаратов и имеют широкий спектр применения. При выраженных клинических и лабораторных признаках воспаления после инфекции (плеврит, боли в суставах и мышцах) НПВП назначают коротким курсом до 7–10 дней (ибупрофен, парацетамол, мелоксикам, диклофенак) [37].

Продолжительность реабилитации после COVID-19 суммарно составляет 6–8 нед., но после тяжелого заболевания сроки удлиняются в зависимости от состояния пациента и нарушенных функций органов. Реабилитация включает модификацию образа жизни, медицинскую и физическую поддержку. Для определения этапа и объема реабилитационных процедур используют критерии, соответствующие состоянию здоровья пациента и переносимости физической нагрузки [38]. Адекватная физическая активность определяется на основании индивидуальной оценки с учетом возраста и коморбидных состояний. Легочная реабилитация может проводиться как на дому, так и в реабилитационном центре с использованием видеопрограмм, сети Интернет, мобильного телефона. Упражнения включают контроль дыхания, дыхательную гимнастику, постепенное по мере переносимости увеличение объема физической нагрузки. При дыхательной недостаточности и снижении насыщения крови кислородом ниже 91% рекомендуется использовать мобильный кислородный концентратор на дому для проведения длительной кислородотерапии со скоростью подачи кислорода 4–5 л/мин до улучшения состояния пациента.

Нутритивная поддержка должна быть обеспечена всем пациентам, особенно старшего возраста и при заболеваниях ЖКТ, у которых за время болезни значительно снижается масса тела. Применяют легкоусвояемые продукты, хорошо обработанные и богатые белком [39, 40]. Всем пациентам с ПКС рекомендуется коррекция лекарственной терапии для контроля хронических БОД, состояния сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а также психоневрологическая реабилитация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований, связанных с проблемой ПКС, подтверждают, что патогенетические механизмы ПКС многогранны и требуют коррекции. Нарушения в системе иммунитета после COVID-19 обеспечивают поддержание воспалительного процесса в пораженных органах с нарушением микроциркуляции и дистелектазами в альвеолярных структурах легких и других пораженных органах,

ремоделированием эпителия бронхов с отложением гиалуроновой кислоты в интерстициальной ткани периальвеолярно и бронхов с образованием соединительной ткани. В отдаленные сроки после инфекции наиболее стойкие изменения отмечаются в легких, что приводит к снижению переносимости физической нагрузки и качества жизни. В настоящее время имеется достаточный арсенал лекарственных средств, направленных на восстановление нарушенных в результате болезни функций и профилактику ПКС, чье действие подтверждено многочисленными исследованиями: иммуномодуляторы, препараты, улучшающие микроциркуляцию, антитромботические средства и антиагреганты, лекарства с антифибротическим и противовоспалительным действием. Активное диспансерное наблюдение, направленное на раннюю диагностику и лечение выявленных нарушений функции органов с учетом их патогенетических механизмов, является надежной основой для улучшения клинического состояния пациентов после COVID-19, для лечения и профилактики ПКС. ▲

Литература

1. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. 31 марта 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1345/attach/2022-03-31_coronavirus_government_report.pdf. (дата обращения: 31.03.2022).
2. Обзор лучших практик по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Российская программа технической помощи странам Восточной Европы и Центральной Азии в противодействии ВИЧ/СПИДу и другим инфекционным заболеваниям. Апрель 2021.
3. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
4. He X., Hong W., Pan X. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm* (2020). 2021;2(4):838–845. DOI: 10.1002/mco2.110.
5. Ranjan R. Omicron Impact in India: Analysis of the Ongoing COVID-19 Third Wave Based on Global Data. *medRxiv* [Preprint]. DOI: 10.1101/2022.01.09.22268969.
6. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(5):237–244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
7. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология.* 2020;30(5):519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
8. Морозов С.П., Чернина В.Ю., Андрейченко А.Е. и др. Как искусственный интеллект влияет на оценку поражения легких при COVID-19 по данным КТ грудной клетки? *Digital Diagnostics.* 2021;2(1):27–38. DOI: 10.17816/DD60040.
9. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020;29(3):25–36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
10. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. 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.
11. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 — NICE, RCGP, and SIGN. Publishing, version history and subscription 1.14 published on 01.03.2022 (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. (access date: 05.05.2022).
12. Parry A.H., Want A.H., Shah N.N., Jahangir M. Medium-term chest computed tomography (CT) follow-up of COVID-19 pneumonia patients after recovery to assess the rate of resolution and determine the potential predictors of persistent lung changes. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52:55. DOI: 10.1186/s43055-021-00434-z.
13. Torres-Castroa R., Vasconcello-Castilloa L., Alsina-Restoyc X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
14. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Пособие для врачей. Под ред. М.П. Костинова. М.: Группа МДВ; 2020.
15. Бугоркова С.А. Некоторые аспекты формирования иммунного ответа у пациентов с COVID-19. *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU.* 2020. DOI: 10.21055/preprints-3111717.
16. Kratochvil M.J., Kaber G., Cai P.C. et al. Biochemical and Biophysical Characterization of Respiratory Secretions in Severe SARS-CoV-2 (COVID-19) Infections. *medRxiv* [Preprint]. 2021:2020.09.11.20191692. DOI: 10.1101/2020.09.11.20191692.
17. Шаповалов К.Г., Лукьянов С.А., Коннов В.А., Розенберг О.А. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких.* 2021;99(5):7–13. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13.
18. Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК. Версия: клинические протоколы МЗ РК-2021. Протокол № 147.
19. Моисеева Е.Л., Соловьев К.И., Грищенко Г.В. Опыт клинического применения Полиоксидония в комплексной терапии заболеланий органов дыхания. *PMЖ.* 2007;7:595.
20. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020;41(1):83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
21. Ефимов С.В., Матиевская Н.В., Бойцова О.В. др. Эффективность азоксимера бромиды (Полиоксидоний®) у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированных в стационар: открытое, многоцентровое, интервенционное исследование. *Drugs Context.* 2021;10:2020–11–1. DOI: 107573/dic.2020-11-1.
22. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Оценка влияния азоксимера бромиды на выраженность клинических проявлений у лиц, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. *Инфекционные болезни.* 2021;19(4):15–22.
23. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Лонгидаза® (Longidaza®) (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5-4d31-9c40-9255e6d71284 (дата обращения: 05.05.2022).
24. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В. и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Доктор.Ру.* 2011;65(6):50–54.
25. Котова Н.В., Полянский А.В. Что делать с пациентом, перенесшим COVID-пневмонию? Опыт клинического использования бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидазы) для профилактики и лечения постковидного пневмофиброза легких. *Главный врач юга России.* 2021;4(79):3–4.
26. Study of Longidaze in the Prevention & Treatment of Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Diseases Caused by COVID-19 (Electronic resource.) URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04645368>. (access date: 05.05.2022).
27. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. (Electronic resource.) URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. (access date: 05.05.2022).
28. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA guidance about COVID-19 and asthma. Updated 26 April 2021. (Electronic resource.) URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/21_04_26-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf. (access date: 05.05.2022).
29. Hasan S.S., Capstick T., Zaidi S.T.R. et al. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med.* 2020;170:106045. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106045.
30. Singh D., Halpin D.M.G. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1065–1066. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30447-1.

31. Hellman U., Karlsson M.G., Engström-Laurent A. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem.* 2020;295(45):15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.AC120.015967.
32. Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.
33. Золотницкая В.П., Титова О.Н., Кузубова Н.А. и др. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология.* 2021;31(5):588–597. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.
34. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Погосян А.С. и др. Применение Трентала во вторичной профилактике инсульта и при хронической недостаточности мозгового кровообращения. *РМЖ.* 2008;26:1783.
35. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Чернов В.И. Применение Предуктала при лечении больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца, ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2006;9(1):28–32. DOI: 10.14341/2072-0351-5377.
36. 36Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis,* 2020;50:54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.
37. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ.* 2020;368:m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185.
38. Каменская О.В., Логинова И.Ю., Климова А.С. и др. Оценка эффективности медицинской реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, на основе изучения функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем. *Пульмонология.* 2021;31(6):710–717. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717.
39. Kumar R., Behera D., Jindal S.K. N. et al. Post-COVID-19 Respiratory Management: Expert Panel Report. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2020;62:179–191.
40. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–1638. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.
- References**
1. Report on the current situation in the fight against coronavirus. March 31, 2022 (Electronic resource.) URL: https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1345/attach/2022-03-31_coronavirus_government_report.pdf. (access date: 03.31.2022) (in Russ.).
2. Review of best practices for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The Russian program of technical assistance to the countries of Eastern Europe and Central Asia in combating HIV/AIDS and other infectious diseases. April 2021 (in Russ.).
3. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.
4. He X., Hong W., Pan X. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm (2020).* 2021;2(4):838–845. DOI: 10.1002/mco2.110.
5. Ranjan R. Omicron Impact in India: Analysis of the Ongoing COVID-19 Third Wave Based on Global Data. *medRxiv [Preprint].* DOI: 10.1101/2022.01.09.22268969.
6. Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 course (study overview). *Russian Medical Inquiry.* 2021;5(5):237–244 (in Russ.) DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
7. Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R. et al. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):519–532 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
8. Morozov S.P., Chernina V.Yu., Andreychenko A.E. et al. How does artificial intelligence effect on the assessment of lung damage in COVID-19 on chest CT scan? *Digital Diagnostics.* 2020;2(1):27–38 (in Russ.). DOI: 10.17816/DD60040.
9. Glybochko P., Fomin V., Moiseev S. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;29(3):25–36 (in Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
10. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. 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.
11. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 — NICE, RCGP, and SIGN. Publishing, version history and subscription 1.14 published on 01.03.2022 (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>. (access date: 05.05.2022).
12. Parry A.H., Want A.H., Shah N.N., Jahangir M. Medium-term chest computed tomography (CT) follow-up of COVID-19 pneumonia patients after recovery to assess the rate of resolution and determine the potential predictors of persistent lung changes. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2021;52:55. DOI: 10.1186/s43055-021-00434-z.
13. Torres-Castroa R., Vasconcello-Castilloa L., Alsina-Restoyc X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328–337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
14. Fundamentals of immunorehabilitation in new coronavirus infection (COVID-19): Manual for doctors. M.P. Kostinov, ed. M.: MDV Group; 2020 (in Russ.).
15. Bugorkova S.A. Some aspects of the formation of the immune response in patients with COVID-19. *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU.* 2020 (in Russ.). DOI: 10.21055/preprints-3111717.
16. Kratochvil M.J., Kaber G., Cai P.C. et al. Biochemical and Biophysical Characterization of Respiratory Secretions in Severe SARS-CoV-2 (COVID-19) Infections. *medRxiv [Preprint].* 2021:2020.09.11.20191692. DOI: 10.1101/2020.09.11.20191692.
17. Shapovalov K.G., Lukyanov S.A., Konnov V.A., Rozenberg O.A. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases,* 2021;99(5):7–13 (in Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13.
18. The condition after COVID-19 (postcovid syndrome) in adults. Republican Center for Health Development of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. Version: clinical protocols of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan-2021. Protocol No. 147 (in Russ.).
19. Moiseeva E.L., Soloviev K.I., Grishenkov G.V. Experience of clinical application of Polyoxidonium in the complex therapy of respiratory diseases. *RMJ.* 2007;7:595 (in Russ.).
20. Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-CoV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy. *Immunologiya.* 2020;41(1):83–91 (in Russ.). DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
21. Efimov S.V., Matsiyevskaya N.V., Boytsova O.V. et al. The effect of azoximer bromide (Polyoxidonium®) in patients hospitalized with coronavirus disease (COVID-19): an open-label, multicentre, interventional clinical study) *Drugs Context.* 2021;10:2020–11–1 (in Russ.). DOI: 107573/dic.2020-11-1.
22. Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V. et al. Evaluation of the effect of azoximer bromide on the severity of clinical manifestations in individuals who have had an infection caused by SARS-CoV-2. *Infectious diseases.* 2021; 19(4):15–22 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-15-22.
23. Instruction for the use of the medicinal product for medical use Longidaza® (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc89faa2-d6d5-4d31-9c40-9255e6d71284. (access date: 05.05.2022) (in Russ.).
24. Novikova L.N., Zakharova A.S., Dzadzua D.V. et al. Effects of Longidaza in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Doctor.Ru.* 2011;65(6):50–54 (in Russ.).
25. Kotova N.V., Polyansky A.V. What to do with a patient who has suffered COVID-pneumonia? Experience in the clinical use of azoximer bovialuronidase (Longidase) for the prevention and treatment of postcovid pneumofibrosis of the lungs. *Glavnyy vrach yuga Rossii.* 2021;4(79):3–4 (in Russ.).
26. Study of Longidaze in the Prevention & Treatment of Pulmonary Fibrosis, Interstitial Lung Diseases Caused by COVID-19 (Electronic resource.) URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04645368>. (access date: 05.05.2022).
27. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. (Electronic resource.) URL: <https://>

goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf. (access date: 05.05.2022).

28. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA guidance about COVID-19 and asthma. Updated 26 April 2021. (Electronic resource.) URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/04/21_04_26-GINA-COVID-19-and-asthma.pdf. (access date: 05.05.2022).

29. Hasan S.S., Capstick T., Zaidi S.T.R. et al. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med.* 2020;170:106045. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.106045.

30. Singh D., Halpin D.M.G. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med.* 2020;8(11):1065–1066. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30447-1.

31. Hellman U., Karlsson M.G., Engström-Laurent A. et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: An opening for new treatment options? *J Biol Chem.* 2020;295(45):15418–15422. DOI: 10.1074/jbc.AC120.015967.

32. Yang S., Ling Y., Zhao F. et al. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):91. DOI: 10.1038/s41392-022-00952-w.

33. Zolotnitskaya V.P., Titova O.N., Kuzubova N.A. et al. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pulmonologiya.* 2021;31(5):588–597 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597.

34. Badalyan O.L., Burd S.G., Poghosyan A.S. et al. The use of Trental in secondary prevention of stroke and in chronic cerebral circulatory insufficiency. *RMJ.* 2008;26:1783 (in Russ.).

35. Karpov R.S., Koshelevskaya O.A., Chernov V.I. Primenenie Preduktala pri lechenii bol'nykh arterial'noy gipertoniei i ishemicheskoy bolezniyu serdtsa, assotsiirovannykh s sakharnym diabetom 2 tipa. *Diabetes mellitus.* 2006;9(1):28–32 (in Russ.). DOI: 10.14341/2072-0351-5377.

36. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:54–67. DOI: 10.1007/s11239-020-02134-3.

37. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ.* 2020;368:m1185. DOI: 10.1136/bmj.m1185.

38. Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Klinkova A.S. et al. Assessment of the effectiveness of medical rehabilitation after COVID-19 based on the functional capacity of the cardiovascular and respiratory systems. *Pulmonologiya.* 2021;31(6):710–717 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-6-710-717.

39. Kumar R., Behera D., Jindal S.K. N. et al. Post-COVID-19 Respiratory Management: Expert Panel Report. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2020;62:179–191.

40. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J. et al.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–1638. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.03.022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Биличенко Татьяна Николаевна — д.м.н., заведующая лабораторией клинической эпидемиологии, профессор образовательного центра ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3138-3625.

Контактная информация: Биличенко Татьяна Николаевна, tbilichenko@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 24.05.2022.

Поступила после рецензирования 17.06.2022.

Принята в печать 12.07.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Tatyana N. Bilichenko — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Epidemiology, Professor of the Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyi Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3138-3625.

Contact information: Tatyana N. Bilichenko, e-mail: tbilichenko@yandex.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 24.05.2022.

Revised 17.06.2022.

Accepted 12.07.2022.

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

лечение и профилактика гриппа,
респираторных и вирусных инфекций



ПОЛИОКСИДОНИЙ® способствует:

- снижению вирусной нагрузки¹ за счет увеличения выработки собственного интерферона
- активации собственного иммунного ответа организма на борьбу с вирусами²
- увеличению резистентности организма в отношении вирусных, бактериальных и грибковых инфекций²
- уменьшению длительности и тяжести течения заболевания^{3,4}
- укреплению иммунитета и снижению рисков повторного заражения⁵

 **Петровакс**

тел.: 8 495 730-75-45
www.polyoxidonium.ru

1 Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2010. — с. 752. — с. 520.

2 Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®

3 Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. // Детские инфекции. - 2018. - 17 (4). - с. 38-43

4 Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: мета-анализ контролируемых клинических исследований. Журнал инфектологии, Том 11, №4, 2019. с. 31-41

5 Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид — безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 2

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА.

Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



КРОКУС ЭКСПО

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-376-386

Острые инфекции органов дыхания: современные клинические рекомендации. В фокусе — вопросы фитотерапии

В.А. Белов^{1,2}, Е.П. Карпова², А.Л. Заплатников², А.А. Гирина³,
И.В. Леписева⁴, В.И. Свинцицкая²

¹Институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

³БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
Ханты-Мансийск, Россия

⁴ГБУЗ «ДРБ», Петрозаводск, Россия

РЕЗЮМЕ

Оказание медицинской помощи при таких наиболее частых инфекционно-воспалительных заболеваниях человека, как острые респираторные инфекции (ОРИ), с 1 января 2022 г. уже проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям (КР), одобренным Минздравом России. В связи с тем что ОРИ в подавляющем большинстве случаев обусловлены вирусами, большое внимание уделяется рациональной антибиотикотерапии и использованию фитопрепаратов как обоснованной альтернативы для снижения роста антибиотикорезистентности. В статье освещены терапевтические возможности современной фитотерапии при лечении детей с наиболее частыми проявлениями ОРИ (риносинусит, тонзиллофарингит, бронхит) на основании положений КР. Дана краткая характеристика этиологических факторов и клинических симптомов, особенностей диагностики. Представлены результаты работ, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*, патогенетически обосновывающих целесообразность использования фитопрепаратов при ОРИ, а также данные клинических исследований, подтверждающие их эффективность и безопасность, в том числе у детей. Особо отмечено, что следование КР по лечению пациентов с ОРИ позволит снизить частоту необоснованного назначения антибактериальных препаратов и полипрагмации в целом, а также повысить качество медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые респираторные инфекции, риносинусит, тонзиллофарингит, бронхит, клинические рекомендации, фитотерапия, доказательная медицина.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Белов В.А., Карпова Е.П., Заплатников А.Л. и др. Острые инфекции органов дыхания: современные клинические рекомендации. В фокусе — вопросы фитотерапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):376–386. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-376-386.

Acute respiratory infections: current clinical recommendations. Focus on the issues of phytotherapy

V.A. Belov^{1,2}, E.P. Karpova², A.L. Zaplatnikov², A.A. Girina³, I.V. Lepiseva⁴, V.I. Svintsitskaya²

¹Yu.E. Veltishchev Research Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

³Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

⁴Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

ABSTRACT

Since January 1, 2022, the provision of medical care in most common infectious and inflammatory human diseases as acute respiratory infections (ARI) has already been carried out according to the relevant clinical recommendations (CRs) approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Due to the fact that ARI in the vast majority of cases are caused by viruses, much attention is paid to rational antibiotic therapy and the use of phytopreparations as a reasonable alternative to down the growth rate of antibiotic resistance. The article highlights the therapeutic possibilities of modern phytotherapy in the treatment of children with the most common manifestations of ARI (rhinosinusitis, tonsillopharyngitis, bronchitis) based on the CRs. A brief description of etiological factors, clinical symptoms, and diagnostic characteristics is given. The article also presents the results of *in vitro* and *in vivo* work, pathogenetically substantiating the expediency of using phytopreparations in ARI, as well as clinical research data confirming their efficacy and safety, including in children. It is particularly noted that following the CRs concerning patient management with ARI will reduce the frequency of unjustified prescribing of antibacterial drugs and polypragmasia in general, as well as improve the medical care quality.

KEYWORDS: acute respiratory infections, rhinosinusitis, tonsillopharyngitis, bronchitis, clinical recommendations, phytotherapy, evidence-based medicine.

FOR CITATION: Belov V.A., Karpova E.P., Zaplatnikov A.L. et al. Acute respiratory infections: current clinical recommendations. Focus on the issues of phytotherapy. Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):376–386 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-376-386.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Российской Федерации реализуется стратегия, направленная на повышение качества медицинской помощи. Одним из инструментов, который должен помочь в решении этой задачи, является разработка профессиональными медицинскими сообществами согласованных клинических рекомендаций (КР), основанных на достоверных научных данных. При этом разработанные КР должны пройти обязательную независимую экспертизу и получить одобрение Минздрава России. Только после этого они могут быть рекомендованы для обязательного использования в практическом здравоохранении. Ожидается, что внедрение КР не только окажет позитивное влияние на повседневную клиническую практику и процедуру экспертизы качества медицинской помощи, но также предоставит обоснование для экономических расчетов затрат на здравоохранение [1]. В целом считается, что КР и *de jure*, и *de facto* должны стать эффективным инструментом, позволяющим внедрить в рутинную практику клинициста научно доказанные подходы по всем аспектам ведения пациента с определенным заболеванием.

Следует отметить, что правила перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе КР уже вступили в силу. Согласно этим правилам переход осуществляется поэтапно, но не позднее 1 января 2024 г. При этом начало применения КР напрямую зависит от сроков их публикации в рубрикаторе на сайте Минздрава России. Так, если они были опубликованы до 1 сентября 2021 г., то их использование является обязательным с 1 января 2022 г., если опубликованы до 1 июня 2022 г., то их внедрение начнется с 1 января 2023 г., а если после 1 июня 2022 г., то с 1 января 2024 г. [2].

Следует отметить, что оказание медицинской помощи при таких наиболее частых инфекционно-воспалительных заболеваниях, как острые респираторные инфекции (ОРИ), с 1 января 2022 г. уже проводится согласно соответствующим КР. Учитывая, что острые инфекции органов дыхания вызываются в основном вирусными возбудителями и не требуют назначения антибиотиков, в КР особое внимание уделили вопросам рациональной антибиотикотерапии, рассматривая применение фитопрепаратов в качестве обоснованной альтернативы. В связи с этим целью настоящей публикации является освещение терапевтических возможностей современной фитотерапии при лечении детей с наиболее частыми проявлениями ОРИ (риносинусит, тонзиллофарингит, бронхит) на основании положений КР [3–5].

ОРИ: А ВСЕГДА ЛИ НУЖНЫ АНТИБИОТИКИ?

Острые инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания могут быть вызваны более чем 300 различными микроорганизмами. Чаще всего (95%) ОРИ имеют вирусную природу, реже (обычно как осложнение вирусных инфекций) — бактериальную. В ряде случаев они обусловлены атипичной флорой (микоплазмы, хламидии, легионеллы, пневмоцисты), редко — грибковой. Среди вирусных возбудителей в допандемический по COVID-19 период наиболее частыми были вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, респираторно-синцигиальный вирус, сезонный коронавирус, риновирус и др. Среди бактериальных возбудителей лидируют пневмококк и гемофильная палочка. Следует отметить, что эпидемиология ОРИ имеет много общих черт независимо от возбудителя. Основным фак-

тором, определяющим сходство эпидемического процесса при этих инфекциях, выступает аэрогенный механизм передачи. Он реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым путями передачи. Вместе с тем при некоторых инфекциях, например риновирусной, аденовирусной, возможен контактный путь передачи — через воду и предметы обихода [6–10].

Хотя большинство острых инфекций дыхательных путей вызваны вирусными патогенами, на практике часто наблюдается ошибочное назначение антибактериальных препаратов. В связи с вирусной этиологией ОРИ антибиотики оказываются терапевтически бесполезными, в результате тяжесть и продолжительность заболевания у пациентов существенно не меняются. Напротив, в ряде случаев антибиотикотерапия сопровождается развитием различных побочных эффектов (аллергические реакции, диарея и др.). Особо следует отметить, что неоправданное назначение антибиотиков способствует повышению устойчивости к ним бактерий. При этом продолжающийся рост бактериальной резистентности к противомикробным препаратам является мировой проблемой [11–19].

По данным отчета о применении антибиотиков в 76 странах за 2000–2015 гг., потребление антибиотиков, выраженное в определенных суточных дозах (DDD), за 16 лет увеличилось на 65% (21,1–34,8 млрд DDD), а уровень потребления антибиотиков увеличился на 39% (11,3–15,7 DDD на 1000 жителей в день) [20].

В проведенном Кембриджским университетом исследовании, посвященном целесообразности назначения антибиотиков, в 81% случаев острого синусита и 48% случаев острого фарингита назначения признали нецелесообразными в связи с отсутствием показаний [21]. Интересные данные получены в исследовании [22]. Были проанализированы все обращения в системе частной страховой медицины по поводу острого бронхита у ребенка за 2008–2015 гг. Установлено, что назначение антибиотиков при первичном эпизоде бронхита на фоне ОРВИ было в значительной степени связано с обращением пациентов за помощью при последующих эпизодах острого бронхита и назначением антибиотиков при этих эпизодах.

Вследствие ограниченных возможностей этиотропной терапии ОРИ лечение пациентов преимущественно бывает симптоматическим и направлено главным образом на устранение основных проявлений болезни. Разнообразие спектра клинических проявлений побуждает врачей купировать каждый симптом ОРИ в отдельности (головная боль, боль в горле, заложенность носа, насморк, кашель, лихорадка и т. д.), что неизбежно влечет за собой высокую медикаментозную нагрузку: число препаратов, назначаемых при ОРИ, в 70% случаев достигает трех и более [23]. Альтернативой этому могут быть лекарственные средства растительного происхождения, содержащие комплексы биологически активных веществ с многовекторным действием, в том числе противовирусным. Так, в работе [24] продемонстрирована способность тимьяна и экстракта пелларгонии подавлять репликацию вируса гриппа А и высказано предположение, что этим, в частности, обусловлено их благоприятное влияние на симптомы вирусных инфекций верхних дыхательных путей. В большом систематическом обзоре и метаанализе [25], несмотря на лимитированность ряда исследований, показано, что флавоноиды эффективны и безопасны при лечении ОРВИ, включая острый нестрептококковый тонзиллофарингит, острый ри-

носинусит и острый бронхит. При этом фитотерапевтические препараты должны соответствовать тем же критериям качества, эффективности и безопасности, установленным доказательной медициной, что и химические фармацевтические препараты [26].

Рассмотрим подробнее некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения инфекций органов дыхания с позиций современных отечественных КР и сфокусируем внимание на тех фитопрепаратах, которые включены в рекомендации [3–5].

ФИТОПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

ОСТРЫЙ РИНОСИНОСИТ

Острый риносинусит (ОРС) — довольно частая причина обращения как к врачам общей практики и педиатрам, так и к оториноларингологам [27]. К особенностям риносинусита у детей можно отнести высокую склонность к хронизации воспалительного процесса. У детей особенно велик удельный вес гайморитов и гайморозтмоидитов, что связано с особенностью строения околоносовых пазух и относительно малыми их размерами в детском возрасте. Это и приводит к тому, что значительная доля ОРВИ сопровождается воспалением в гайморовых пазухах и клетках решетчатого лабиринта. ОРС является самым частым (в 5–13% случаев) осложнением ОРВИ у детей старше 5 лет [28].

Острый риносинусит подразумевает внезапное появление двух или более из следующих симптомов: выделения из носа, заложенность носа, боль или чувство давления в области пазух, нарушение обоняния [4]. Риносинусит может провоцировать подъем температуры, недомогание, раздражительность, головную и зубную боль, кашель, а также, при неблагоприятном течении, приводить к орбитальным и внутричерепным осложнениям.

Вирусы являются одними из основных агентов, повреждающих слизистую оболочку респираторного тракта. Исследования, посвященные взаимодействию между респираторными вирусами и эпителиальными клетками, выявили нарушения в экспрессии и функционировании ресничек. Почти во всех случаях вирусная инфекция сопровождается нарушением мукоцилиарного клиренса, обуславливающим увеличение риска вторичной бактериальной инфекции [29, 30].

Развитию ОРС способствуют различные факторы местного и системного характера. К общим причинам, оказывающим влияние на формирование воспаления в околоносовых пазухах, относятся состояние индивидуальной реактивности, иммунитет организма, конституционные предпосылки, неблагоприятные факторы окружающей среды, к местным — любые регионарные нарушения, способствующие ухудшению дренажной функции соустьев синусов, вентиляции пазух и мукоцилиарного транспорта [31].

Определяющим фактором, характеризующим нормальное функционирование околоносовых пазух, служит полноценность функций слизистой оболочки в области остиомеатального комплекса. Термин «остиомеатальный комплекс» (лат.: *ostium* — «отверстие», *meatus* — «ход») используют для характеристики состояния системы «полости носа — соустье — пазуха», что косвенно отражает функцию дренажных и вентиляционных путей всех околоносовых пазух и полости носа.

Основными целями лечения острого и рецидивирующего риносинусита являются:

- ♦ сокращение длительности заболевания и скорейшее восстановление качества жизни пациента;
- ♦ предупреждение развития орбитальных и внутричерепных осложнений;
- ♦ восстановление функции соустьев околоносовых пазух;
- ♦ эрадикация возбудителя.

Хотя в норме околоносовые пазухи не являются стерильными, а, напротив, представляют собой резервуары, в которых обитает сбалансированный биоценоз самых разных микроорганизмов, воспалительный процесс в них становится следствием изменений в сложившемся микробиоценозе [32]. В подавляющем большинстве (90–98%) случаев этиологическим фактором развития ОРС выступают вирусы. Вторичная бактериальная инфекция околоносовых пазух после перенесенной вирусной инфекции верхних дыхательных путей развивается у 0,5–2% взрослых и у 5% детей. Среди бактериальных возбудителей ОРС наиболее значимыми в настоящее время являются так называемые «респираторные патогены» — *Streptococcus pneumoniae* (19–47%), *Haemophilus influenzae* (26–47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%), реже (5–9%) — *S. pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А, БГСА) и др. В последнее время отмечается увеличение доли (около 10%) атипичных возбудителей (хламидий, микоплазм) в развитии ОРС как у взрослых, так и у детей [4].

Достижение целей лечения ОРС обеспечивается назначением антибактериальной (по показаниям) [4], противовоспалительной терапии, обуславливающей устранение назальной обструкции, адекватный дренаж и вентиляцию пазух. В ряде случаев может потребоваться механическое очищение пазух от отделяемого.

В соответствии с современными КР фитотерапия может использоваться при лечении как острого, так и хронического риносинусита. Основная цель применения фитопрепаратов при этом — повышение результативности лечения и снижение риска развития рецидивов [4, 33, 34]. Фитопрепараты, которые рекомендуются к использованию для лечения риносинусита, должны обладать доказанным противовоспалительным и муколитическим действием. Всем этим требованиям отвечает лекарственный препарат Синупрет®, что и стало обоснованием для его включения в современные КР [4].

Синупрет® — лекарственное средство, наиболее часто и эффективно используемое при риносинуситах. Входящие в состав препарата экстракты растений [35] обеспечивают удачную комбинацию натуральных биофлавоноидов, которые проявляют доказанные муколитическое, иммуномодулирующее, противовоспалительное и противомикробное свойства [36].

Общим фармакологическим свойством растений, входящих в состав данного препарата, является способность блокировать фазу экссудации и уменьшать отечность слизистой оболочки полости носа и в области соустьев околоносовых пазух. Препарат повышает активность реснитчатого эпителия, регулирует секрецию и нормализует вязкость слизи, устраняет мукостаз, восстанавливая таким образом мукоцилиарный клиренс и ускоряя эвакуацию секрета. Ряд компонентов препарата обладают иммуномодулирующей и противовирусной активностью, что является очевидным преимуществом перед изолированной секретолитической терапией. Синупрет® оказывает позитивное действие на иммунную систему, нормализуя

высвобождение цитокинов (интерлейкин-1, -6) и простагландинов, а также изменяет соотношение CD4/CD8 в сторону увеличения Т-хелперов. Входящие в состав препарата цветки первоцвета и трава вербены подавляют репликацию вирусов гриппа А, парагриппа, а также респираторно-синцитиального вируса [37].

В оториноларингологической практике препарат показал эффективность при лечении экссудативного отита, аденоидита, посттравматического и послеоперационного отека в области ЛОР-органов, а в комбинации с антибиотиками снижал выраженность острых симптомов бактериального синусита [38].

ОСТРЫЙ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) — острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). Термин «острый тонзиллофарингит» является объединяющим для острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней стенки глотки (острый фарингит), так как в подавляющем большинстве случаев имеет место воспаление обеих локализаций (за исключением фарингита у пациента, перенесшего тонзилэктомию).

Наиболее частыми возбудителями ОТФ, так же как и ОРС, выступают респираторные вирусы (аденовирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус). Среди бактериальных возбудителей первостепенное значение имеет *S. pyogenes* (БГСА). С данным возбудителем связано от 5% до 15% случаев ОТФ у взрослых и от 20% до 30% случаев у детей. Ряд авторов указывают на определенную роль других бактериальных возбудителей (стрептококки групп С и G, *S. pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*). Однако отсутствие убедительных данных, указывающих именно на этиологическую роль данных возбудителей в развитии ОТФ и его осложнений, не позволяет рекомендовать обязательное использование антибактериальных препаратов. Доминирующим видом дрожжеподобных грибов рода *Candida*, вызывающих микотическое поражение глотки, является *C. albicans*, определяемая примерно в половине случаев [39].

Основной задачей при ведении пациентов с ОТФ является разграничение случаев стрептококковой и вирусной этиологии заболевания. В связи с тем, что не существует надежных клинических признаков, позволяющих дифференцировать эти формы заболевания, основное значение имеют подробно собранный эпидемиологический анамнез и лабораторные исследования: бактериологический анализ мазка с миндалин и глотки, экспресс-тест на наличие БГСА [40]. Чувствительность культурального исследования определяется техникой забора мазка с поверхности миндалин [41]. Репрезентативность мазка резко снижается в случае его забора после приема пищи и после начала эмпирической антибактериальной терапии, при нарушении строгих рекомендаций по доставке мазка в лабораторию: транспортировка при комнатной температуре; обязательное использование транспортных средств, если время доставки материала в лабораторию превышает 2 ч. Недопустимо хранить мазок более 24 ч [42].

Недостатками культурального исследования являются получение ответа через несколько дней после забора материала, а также необходимость в специализированной ла-

боратории [40]. Стремление избежать этих недостатков привело к разработке экспресс-тестов, позволяющих выявить БГСА непосредственно у постели больного. Следует особо подчеркнуть, что при подозрении на стрептококковую этиологию тонзиллофарингита у детей старше 3–5 лет и у подростков получение отрицательного результата экспресс-теста, несмотря на высокую его специфичность и чувствительность, требует обязательного проведения бактериологического исследования. Учитывая, что у детей младше 3 лет БГСА-этиология тонзиллофарингита встречается крайне редко, обследование их на *S. pyogenes* оправдано лишь в тех случаях, когда имелся контакт с больным стрептококковой инфекцией [43].

Такое пристальное внимание к обязательной верификации БГСА-этиологии обусловлено необходимостью назначения антибиотика при подтверждении стрептококкового генеза тонзиллофарингита, продиктованной высоким риском развития ранних инфекционных (паратонзиллярный абсцесс, лимфаденит, гнойный средний отит, гнойный синусит) и поздних неинфекционных (гломерулонефрит и ревматическая лихорадка) осложнений. Принципы диагностики и рациональной этиотропной терапии стрептококкового тонзиллофарингита подробно описаны, а их применение на практике позволяет добиться высокого терапевтического результата [44–47].

В целом БГСА-этиология является единственным показанием к назначению антибактериальных препаратов системного действия при тонзиллофарингите у иммунокомпетентных лиц (за исключением крайне редких случаев дифтерии, гонококкового тонзиллита, язвенно-некротической ангины Симановского — Плаута — Венсана). Если же результаты лабораторного исследования исключают стрептококковую этиологию тонзиллофарингита, то антибиотики назначаться не должны. При этом в соответствии с современными КР с успехом может быть использован фитопрепарат Тонзилгон® Н [3]. Активные вещества, входящие в состав оригинального лекарственного препарата [48], повышают активность неспецифических факторов иммунной системы (ромашка, алтей и хвощ) и оказывают противовоспалительное действие (ромашка, алтей, тысячелистник, кора дуба) [49].

В исследовании *in vitro* было показано, что компоненты препарата увеличивают долю активных фагоцитарных клеток, количество лимфоцитов CD56 (натуральных киллеров), индуцируют антителозависимую клеточную цитотоксичность, усиливают высвобождение интерферонов α и γ , оказывают противовоспалительное действие, которое обусловлено подавлением выработки интерлейкина-8 и β -дефензина-2 в эпителиальных клетках дыхательной системы. Кроме того, препарат обладает прямой противовирусной активностью. В исследовании *in vivo* у лабораторных животных была подтверждена цитолитическая активность, а также установлено, что прием препарата значительно увеличивает количество клеток, продуцирующих антиген-специфические антитела [50, 51]. Назначение препарата детям с острым вирусным тонзиллофарингитом сопровождалось существенным снижением содержания фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 в слюне [52].

Описанные фармакологические эффекты препарата определяют его терапевтическую эффективность у детей, которая, наряду с высоким профилем безопасности, доказана в многочисленных клинических исследованиях [49, 52–57].

Ранее мы уже представляли обзор, посвященный эффективности и безопасности препарата Тонзилгон® Н в педиатрической практике [58], поэтому в настоящей публикации считаем целесообразным остановиться только на результатах некоторых последних исследований.

Открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование клинической эффективности препарата Тонзилгон® Н (основная группа) и рекомбинантного интерферона в сочетании с топическими антисептиками (группа сравнения) при остром вирусном тонзиллофарингите у 60 детей 2–6 лет провели Н.В. Бойко и соавт. [52]. Полное клиническое выздоровление к 8–12-му дню заболевания имело место у 90% детей, принимавших препарат Тонзилгон® Н, в то время как в группе сравнения позитивный эффект к этому времени был отмечен только у 66,6%. Отмеченный терапевтический эффект препарата Тонзилгон® Н связывают с выявленной у него способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов.

Более быстрое купирование клинических симптомов острого небактериального тонзиллофарингита на фоне приема препарата Тонзилгон® Н продемонстрировали М. Роровуш et al. [59] в открытом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании по изучению эффективности комбинированной терапии (симптоматические средства + Тонзилгон® Н) в сравнении со стандартным симптоматическим лечением у 238 детей школьного возраста (от 6 до 18 лет). Так, в основной группе, в отличие от контроля, регресс симптомов заболевания и улучшение общего состояния были отмечены уже к концу 2-го дня приема препарата ($p < 0,001$). Сокращение средней продолжительности периода клинических проявлений ОРВИ на фоне приема препарата Тонзилгон® Н составило 4,2 дня. Анализ результатов проведенного исследования показал, что сочетание препарата Тонзилгон® Н с симптоматической терапией позволяет не только значительно ускорить купирование проявлений острого небактериального тонзиллофарингита, но и повысить процент позитивного ответа на лечение в целом ($p < 0,005$). Кроме того, использование препарата в составе комплексной терапии детей с небактериальным тонзиллофарингитом позволило значительно сократить прием антипиретиков (рис. 1).

И.А. Дронов и соавт. [49] в рандомизированном клиническом исследовании также изучали терапевтическую эффективность и переносимость комбинированной терапии (симптоматическая терапия + Тонзилгон® Н) в сравнении с изолированным симптоматическим лечением обострения рецидивирующего тонзиллофарингита у 72 детей в возрасте 3–12 лет. Режим дозирования фитопрепарата строго соответствовал официальной инструкции, продолжительность терапии составила 14 дней. Клинические проявления заболевания (плохое самочувствие, лихорадка, боль в горле, данные фарингоскопии, состояние регионарных лимфоузлов) оценивали по единому протоколу до начала терапии, через 3, 10 и 30 дней. Катамнез наблюдения составил 6 мес. Несмотря на то, что положительная динамика отмечена в обеих группах, достоверно более быстрый и выраженный регресс клинических проявлений наблюдался в группе комбинированной терапии, причем эти различия имели место уже к 10-му дню от начала терапии ($p = 0,008$). К моменту окончания исследования (через 6 мес. после проведенного лечения) в основной группе по сравнению с контролем было не только значительно меньшее число пациентов с рецидивами тонзиллофарингита ($p = 0,013$)

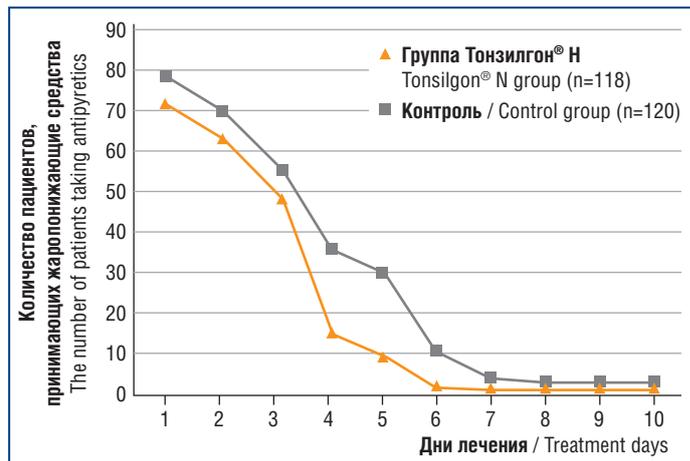


Рис. 1. Динамика применения жаропонижающих средств при лечении небактериального тонзиллофарингита

Fig. 1. Tendency concerning the antipyretics use in the treatment of non-bacterial tonsillopharyngitis

и общее число рецидивов ($p = 0,003$), но и меньшее количество курсов антибиотиков ($p = 0,01$).

Следует отметить, что авторы всех представленных исследований особое внимание уделяли вопросам переносимости и безопасности препарата Тонзилгон® Н, подчеркивая, что при использовании изучаемого лекарственного средства у детей побочные и нежелательные явления встречались крайне редко.

Таким образом, с учетом представленных данных становятся понятными показания к применению препарата Тонзилгон® Н: острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит), а также профилактика осложнений при респираторных вирусных инфекциях и как дополнение антибактериальной терапии при бактериальных инфекциях.

ОСТРЫЙ БРОНХИТ

Острый бронхит — острое воспаление слизистой оболочки бронхов, вызываемое различными инфекционными возбудителями. Этиологическая структура острого бронхита у детей в основном (до 95% случаев) представлена различными респираторными вирусами (вирусы парагриппа, гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, аденовирус, метапневмовирус) [60, 61].

Острые бронхиты бактериальной этиологии имеют место значительно реже и встречаются, как правило, у школьников и подростков. При этом среди бактериальных возбудителей преобладают атипичные пневмотропные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) [5, 62, 63].

Острый бронхит вирусной этиологии характеризуется следующими клиническими проявлениями: начало острое, с субфебрильным, реже фебрильным повышением температуры тела и неспецифическими «катаральными симптомами». При этом, если насморк, как правило, является в дебюте заболевания, то кашель в большинстве случаев появляется на 2–3-й день заболевания. Вначале кашель непродуктивный, но через несколько дней (этот период может быть существенно сокращен, если проводится рациональная терапия) становится влажным. Перкуторно над легкими не наблюдается патологических изменений. Аускультативно в легких симметрично с обеих сторон могут выслушиваться

ся рассеянные сухие и/или влажные хрипы, которые обычно уменьшаются после откашливания. Особо следует отметить отсутствие интоксикации и дыхательной недостаточности. Диагностика острого бронхита основана на анализе клинико-анамнестических данных. Лабораторное и рентгенологическое обследование при данном заболевании не должно быть рутинной практикой и проводится исключительно по показаниям [5]. Учитывая преимущественно вирусную этиологию заболевания, антибиотики при остром бронхите у детей не назначают за исключением тех случаев, когда на основании эпидемиологического анамнеза и клинических особенностей предполагается микоплазменная или хламидийная этиология заболевания. При этом препаратами выбора являются современные макролидные антибиотики, в качестве альтернативы и только у детей старше 8 лет — тетрациклиновый антибиотик доксициклин [62].

Так как ключевыми моментами патогенеза острого вирусного бронхита является воспаление слизистой бронхов, приводящее к нарушению мукоцилиарного клиренса, основные терапевтические векторы при лечении данного заболевания направлены на достижение противовоспалительного, секреторного и муколитического эффектов. Клинические эффекты растительных препаратов известны довольно давно, в то время как фармакологические механизмы, лежащие в основе реализации этих эффектов, изучены недостаточно, в том числе ввиду трудностей моделирования патологических изменений в бронхах, возникающих при остром бронхите вирусной этиологии. Между тем в исследовании [64] в условиях *in vivo* и *in vitro* было показано прямое воздействие на продукцию муцина и метаплазию бокаловидных клеток, а также влияние на продукцию слизи посредством воздействия на противовоспалительные механизмы. Поскольку растительный препарат Бронхипрет® оказывает отхаркивающее, противовоспалительное, секретолитическое, бронхолитическое действие, а также способствует снижению вязкости мокроты и ускорению ее эвакуации [65], он включен в современные КР по диагностике, лечению и профилактике бронхита [5]. Следует отметить, что препарат выпускается в двух лекарственных формах — в виде сиропа (содержит экстракт травы тимьяна и экстракт листьев плюща обыкновенного, разрешен к применению у детей в возрасте 1 год и старше) и в виде таблеток (содержит экстракт травы тимьяна и экстракт корней примулы, разрешен к применению у детей старше 12 лет и у взрослых). Обоснованием для включения препарата Бронхипрет® в КР являются результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о его клинической эффективности и высоком профиле безопасности (рис. 2) при лечении острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит, бронхит) [66–74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение КР в повседневную клиническую практику позволит оказать позитивное влияние не только на оказание медицинской помощи, но и на процедуру ее экспертизы. Кроме этого, будут созданы условия для объективного обоснования экономических расчетов при определении необходимых затрат на здравоохранение. Особо следует подчеркнуть, что для медицинских работников КР должны стать инструментом для принятия корректных решений

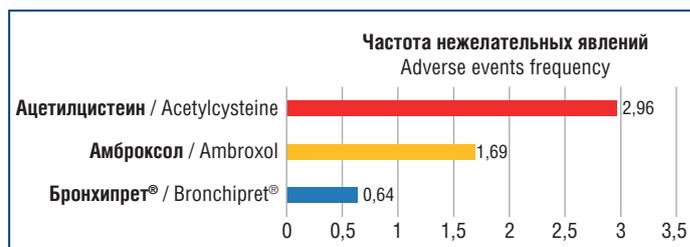


Рис. 2. Профиль безопасности препаратов, используемых для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей с кашлем и мокротой [по 67]

Fig. 2. Safety profile of drugs used to treat inflammatory respiratory diseases, causing cough and sputum [by 67]

относительно тактики ведения пациентов, так как рекомендации содержат информацию о наиболее эффективных методах диагностики, профилактики и лечения, подтвержденных с позиций доказательной медицины. Все это позволит решить поставленную перед отечественным здравоохранением стратегическую задачу по повышению качества медицинской помощи.

При этом одним из аспектов, представленных в КР, является рациональное использование фитотерапии. Включение современных фитопрепаратов в КР для применения при таких наиболее частых инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, как риносинусит, тонзиллофарингит, бронхит, позволит существенно сократить частоту необоснованного применения антибиотиков и уменьшить полипрагмазию в целом. ▲

Литература

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». (Электронный ресурс) URL: <https://base.garant.ru/72136974/> (дата обращения: 12.05.2022).
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». (Электронный ресурс.) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015> (дата обращения: 12.05.2022).
3. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит). М., 2021.
4. Клинические рекомендации. Острый синусит. М., 2021.
5. Клинические рекомендации. Бронхит. М., 2021.
6. Позднякова М.Г., Шелехова С.Е., Ерофеева М.К. Эпидемиология ОРВИ и возможность их профилактики. РМЖ. 2011;23:1434–1435.
7. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
8. Прилепина И.А. Заболевания верхних дыхательных путей в педиатрической амбулаторной практике. РМЖ. 2013;21(25):1222–1226.
9. Спичак Т.В., Катосова Л.К., Яцышина С.Б. Атипичные инфекции при респираторной патологии у детей: учебн. пособ. М.; 2018.
10. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31st ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
11. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf (access date: 05.12.2022).

12. Sande-Bruinsma N., Grundmann H., Verloo D. et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722–1730. DOI: 10.3201/eid1411.070467.
13. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096. DOI: 10.1136/bmj.c2096.
14. European center for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2012:51–58.
15. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. December 2014. (Electronic resource.) URL: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. (access date: 10.05.2022).
16. Roca I., Akova M., Baquero F. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22–29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.
17. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. (Электронный ресурс.) URL: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvrED7AhpLF3ywRRFpp.pdf> (дата обращения: 12.05.2022).
18. Köchling A., Löffler C., Reinsch S. et al. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Implement Sci.* 2018;13(1):47. DOI: 10.1186/s13012-018-0732-y.
19. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. и др. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2018;4:37–41. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180133.
20. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(15):E3463–E3470. DOI: 10.1073/pnas.1717295115.
21. Chauhan L., Young H., Knepper B. et al. Appropriateness of antibiotic prescriptions for acute sinusitis and pharyngitis in an integrated healthcare system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(8):991–993. DOI: 10.1017/ice.2018.117.
22. Morgan J.R., Carey K.M., Barlam T.F. et al. Inappropriate Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis in Children and Impact on Subsequent Episodes of Care and Treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(3):271–274. DOI: 10.1097/INF.0000000000002117.
23. Дворецкий Л.И. Лечение больных острыми респираторными заболеваниями: есть ли альтернатива полипрагмазии? *Consilium Medicum.* 2008;10(10):10–14.
24. Walther C., Döring K., Schmidtke M. Comparative in vitro analysis of inhibition of rhinovirus and influenza virus replication by mucoactive secretolytic agents and plant extracts. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):380. DOI: 10.1186/s12906-020-03173-2.
25. Yao J., Zhang Y., Wang X.Z. et al. Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health.* 2022;10:814669. DOI: 10.3389/fpubh.2022.814669.
26. Ciuman R.R. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(2):389–397. DOI: 10.1007/s00405-011-1755-z.
27. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Антибактериальная терапия острых риносинуситов у детей. *Фарматека.* 2014;11:16–19.
28. Herlov-Nielsen H., Hojby N. Sinusitis is common in small children. *Ugeskr Laeger.* 2010;172(48):3320–3325.
29. Joseph C., Togawa Y., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;Suppl 2(Suppl 2):105–113. DOI: 10.1111/irv.12089.
30. Morris D.E., Cleary D.W., Clarke S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041.
31. Ah-See K.W., Evans A.S. Sinusitis and its management. *Br Med J.* 2007;334(7589): 358–361. DOI: 10.1136/bmj.39092.679722.BE.
32. Асманов А.И., Пивнева Н.Д. Острые синуситы: современные подходы к диагностике и лечению. *Практика педиатра.* 2016;(4):28–37.
33. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов. *РМЖ.* 2014;9:650–654.
34. Лавренова Г.В., Баранская С.В. Опыт применения фитотерапии у больных с затянувшимся течением острого синусита и обострением хронического синусита. *РМЖ.* 2014;22(18):1330–1334.
35. Листок-вкладыш — информация для пациента. Синупрет® экстракт, таблетки, покрытые оболочкой. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a4432086-6645-4834-aa06-24fdelc960e7 (дата обращения: 12.05.2022).
36. Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1051–1056. DOI: 10.1002/lary.20871.
37. Панякина М.А., Овчинников А.Ю. Муколитическая терапия в лечении больных хроническим риносинуситом. *Вестник семейной медицины. Оториноларингология.* 2012;2:4–7.
38. Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю. Синупрет в лечении заболеваний полости носа, околоносовых пазух и среднего уха. *Российская ринология.* 2002;3:54–55.
39. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И. и др. Тонзиллофарингиты. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум Групп; 2014.
40. Шпынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007;9(1):20–33.
41. Rosental M. Pick the right patient, get a good sample to correctly diagnose GAS. *Infectious Diseases in Children.* 2003;16:32.
42. Thomson R.B., Miller J.M. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray P.R., Baron E.Y., American Society for Microbiology, eds. *Manual of clinical microbiology.* 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. 286–330.
43. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.
44. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет.* 2016;1:44–49. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-1-44-49.
45. Спичак Т.В., Таточенко В.К., Баκραдзе М.Д. и др. Рекомендации по выбору антибиотиков у детей для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей в амбулаторной практике с позиций минимальной достаточности. М., 2016.
46. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации. Под ред. Яковлева С.В., Сидоренко С.В., Рафальского В.В., Спичак Т.В. М.: Пре100 Принт; 2016.
47. Salatino S., Gray A. Integrative management of pediatric tonsillopharyngitis: An international survey. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;22:29–32. DOI: 10.1016/j.ctcp.2015.11.003.
48. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тонзилгон® Н. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=262b47b1-6c2c-49f6-b884-a9965a286d5a. (дата обращения: 12.05.2022).
49. Дронов И.А., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Великорецкая М.Д. Применение растительного лекарственного препарата комплексного действия в лечении рецидивирующего тонзиллофарингита у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(4):16–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-16-24.

50. Wosikowski K., Seifert S., Melnykov O., Haunschild J. Imupret inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro and in vivo immunomodulatory properties. *Planta Medica*. 2013;79:79–PB48. DOI: 10.1055/s-0033-1351993.
51. Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Anti-inflammatory abilities of Imupret: Inhibition of IL8 and human β -defensin 2 induced by LPS and IL1 β in lung epithelial A549 cells. *Eur J Int Med*. 2008;1:12. DOI: 10.1016/j.eujim.2008.08.105.
52. Бойко Н.В., Летифов Г.М., Ким А.С., Стагниева И.В. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;97(4):212–216. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172.
53. Смирнова Г.И. Опыт применения Синупрета и Тонзилгона Н для профилактики и лечения острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;4:25–29.
54. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Дьякова Ф.Н. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2001;1:67–69.
55. Вавилова В.П., Вавилова Т.А., Черкаева А.Х. Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):605–608. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1463.
56. Шуматова Т.А., Катенкова Э.Ю. Клинический анализ применения препарата Тонзилгон Н у детей для лечения острых респираторных инфекций, сопровождающихся болью в горле. *Фарматека*. 2016;11:100–105.
57. Вавилова В.П., Абрамов-Соммарива Д., Стайнл Г. и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *РМЖ*. 2017;5:350–358.
58. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. и др. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия (приложение к журналу Consilium Medicum)*. 2018;4:37–41. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180133.
59. Popovych M., Koshel I., Malofiihuk A. et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(2):265–273. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.
60. Cohen R., Angoulvant F., Biscardi S. et al. Antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr*. 2017;24(12S):S17–S21. DOI: 10.1016/S0929-693X(17)30513-4.
61. Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;37:158–166. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.
62. Pediatric Bronchitis Updated: Oct 11, 2019. G.D. Sharma, ed., FCCP, FAAP.
63. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
64. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:10–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
65. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхипрет®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7759680-6ce8-42c0-a353-f559f20117e2 (дата обращения: 12.05.2022).
66. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. DOI: 10.1055/s-0031-1296767.
67. Ismail C. et al. Bronchipret® in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr GanzheitsMedizin*, 2003;171–175.
68. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607–615. DOI: 10.1055/s-0031-1296656.
69. Намазова-Баранова Л.С., Котлярова М.С., Ровенская Ю.В. и др. Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(5):22–29. DOI: 10.15690/pf.v11i5.1161.
70. Сафина А.И. Лечение кашля при острых респираторных инфекциях у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):88–91.
71. Дрынов Г.И. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. *РМЖ*. 2011;23:1426.
72. Руженцова Т.А., Будаковская А.В., Горелов А.В. Фитотерапия в лечении острых респираторных инфекций у детей. *РМЖ*. 2014;21:1538.
73. Нисевич Л.Л., Намазова Л.С., Волков К.С. и др. Всегда ли необходимы антибиотики для лечения затяжного кашля у детей? *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(3):64–70.
74. Wopker P.M., Schwermer M., Sommer S. et al. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2020;49:102217. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102217.

References

1. Federal Law of December 25, 2018 No. 489-ФЗ "On Amendments to Article 40 of the Federal Law "On Compulsory Medical Insurance in the Russian Federation" and the Federal Law "On the Basics of Protecting Citizens' Health in the Russian Federation" on Clinical Recommendations". (Electronic resource.) URL: <https://base.garant.ru/72136974/> (access date: 12.05.2022) (in Russ.).
2. Decree of the Government of the Russian Federation of November 17, 2021 No. 1968 "On approval of the Rules for the phased transition of medical organizations to the provision of medical care based on clinical recommendations developed and approved in accordance with parts 3, 4, 6–9 and 11 of Article 37 of the Federal Law" On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation". (Electronic resource.) <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015> (access date: 05.12.2022) (in Russ.).
3. Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis). M., 2021 (in Russ.).
4. Clinical guidelines. Acute sinusitis. M., 2021 (in Russ.).
5. Clinical guidelines. Bronchitis. M., 2021. (in Russ.).
6. Pozdnyakova M.G., Shelekhova S.E., Erofeeva M.K. Epidemiology of acute respiratory viral infections and the possibility of their prevention. *RMJ*. 2011;23:1434–1435 (in Russ.).
7. Uchaikin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infectious diseases in children. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
8. Prilepina I.A. Diseases of the upper respiratory tract in pediatric outpatient practice. *RMJ*. 2013;21(25):1222–1226 (in Russ.).
9. Spichak T.V., Katosova L.K., Yatsyshina S.B. Atypical infections in respiratory pathology in children: a textbook. M.; 2018 (in Russ.).
10. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31st ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.

11. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf (access date: 05.12.2022).
12. Sande-Bruinsma N., Grundmann H., Verloo D. et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722–1730. DOI: 10.3201/eid1411.070467.
13. Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A. et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: A systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c2096. DOI: 10.1136/bmj.c2096.
14. European center for disease prevention and control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. 2012:51–58.
15. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. December 2014. (Electronic resource.) URL: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. (access date: 10.05.2022).
16. Roca I., Akova M., Baquero F. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22–29. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.02.007.
17. Strategy for preventing the spread of antimicrobial resistance in the Russian Federation for the period up to 2030. (Electronic resource.) URL: <http://static.government.ru/media/files/onJ3GY3ObDGqLDvE D7AhpLF3ywRRFpp.pdf> (access date: 05.12.2022) (in Russ.).
18. Köchling A., Löffler C., Reinsch S. et al. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Implement Sci.* 2018;13(1):47. DOI: 10.1186/s13012-018-0732-y.
19. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. et al. On the issue of rational treatment of acute respiratory infections in children under conditions of growing antibiotic resistance. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2018;4:37–41 (in Russ.). DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180133.
20. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(15):E3463–E3470. DOI: 10.1073/pnas.1717295115.
21. Chauhan L., Young H., Knepper B. et al. Appropriateness of antibiotic prescriptions for acute sinusitis and pharyngitis in an integrated healthcare system. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(8):991–993. DOI: 10.1017/ice.2018.117.
22. Morgan J.R., Carey K.M., Barlam T.F. et al. Inappropriate Antibiotic Prescribing for Acute Bronchitis in Children and Impact on Subsequent Episodes of Care and Treatment. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(3):271–274. DOI: 10.1097/INF.0000000000002117.
23. Dvoretzky L.I. Treatment of patients with acute respiratory diseases: is there an alternative to polypharmacy? *Consilium Medicum.* 2008;10(10):10–14 (in Russ.).
24. Walther C., Döring K., Schmidtke M. Comparative in vitro analysis of inhibition of rhinovirus and influenza virus replication by mucoactive secretolytic agents and plant extracts. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):380. DOI: 10.1186/s12906-020-03173-2.
25. Yao J., Zhang Y., Wang X.Z. et al. Flavonoids for Treating Viral Acute Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of 30 Randomized Controlled Trials. *Front Public Health.* 2022;10:814669. DOI: 10.3389/fpubh.2022.814669.
26. Ciuman R.R. Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(2):389–397. DOI: 10.1007/s00405-011-1755-z.
27. Karpova E.P., Tulupov D.A. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis in children. *Farmateka,* 2014,11:16–19 (in Russ.).
28. Herlov-Nielsen H., Hojby N. Sinusitis is common in small children. *Ugeskr Laeger.* 2010;172(48):3320–3325.
29. Joseph C., Togawa Y., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013;Suppl 2(Suppl 2):105–113. DOI: 10.1111/irv.12089.
30. Morris D.E., Cleary D.W., Clarke S.C. Secondary bacterial infections associated with influenza pandemics. *Front Microbiol.* 2017;8:1041. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01041.
31. Ah-See K.W., Evans A.S. Sinusitis and its management. *Br Med J.* 2007;334(7589):358–361. DOI: 10.1136/bmj.39092.679722.BE.
32. Asmanov A.I., Pivneva N.D. Acute sinusitis: modern approaches to diagnosis and treatment. *Praktika pediatria.* 2016;(4):28–37 (in Russ.).
33. Nikiforova G.N., Svistushkin V.M. Algorithm for the use of herbal remedies in the treatment of rhinosinusitis. *RMJ.* 2014;9:650–654 (in Russ.).
34. Lavrenova G.V., Baranskaya S.V. Experience in the use of herbal medicine in patients with prolonged course of acute sinusitis and exacerbation of chronic sinusitis. *RMJ.* 2014;22(18):1330–1334 (in Russ.).
35. Package leaflet — information for the patient Sinupret® extract film-coated tablets. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a4432086-6645-4834-aa06-24fde1c960e7 (access date: 05.12.2022) (in Russ.).
36. Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. The bioflavonoid compound, sinupret, stimulates transepithelial chloride transport in vitro and in vivo. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1051–1056. DOI: 10.1002/lary.20871.
37. Panyakina M.A., Ovchinnikov A.Yu. Mucolytic therapy in the treatment of patients with chronic rhinosinusitis. *Vestnik semeynoy meditsiny. Otorinolaringologiya.* 2012;2:4–7 (in Russ.).
38. Garashchenko T.I., Bogomil'skij M.R., Radtsig E.Yu. Sinupret in the treatment of diseases of the nasal cavity, paranasal sinuses and middle ear. *Rossiyskaya rinologiya.* 2002;3:54–55 (in Russ.).
39. Abdulkherimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshelev V.I. et al. Tonsillopharyngitis. Ed. Ryazantsev S.B., ed. SPb.: Poliforum Grupp; 2014 (in Russ.).
40. Shpynev K.V., Krechikov V.A. Current approaches to diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2007;9(1):20–33 (in Russ.).
41. Rosental M. Pick the right patient, get a good sample to correctly diagnose GAS. *Infectious Diseases in Children.* 2003;16:32.
42. Thomson R.B., Miller J.M. Specimen collection, transport, and processing: bacteriology. In: Murray P.R., Baron E.Y., American Society for Microbiology, eds. *Manual of clinical microbiology.* 8th ed. Washington: ASM Press; 2003. 286–330.
43. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.
44. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. Algorithms for the selection of etiotropic therapy for bacterial infection of the upper respiratory tract in children. *Medical Council.* 2016;1(1):44–49 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-1-44-49.
45. Spichak T.V., Tatochenko V.K., Bakradze M.D. et al. Recommendations on the choice of antibiotics in children for the treatment of infections of the upper and lower respiratory tract in outpatient practice from the standpoint of minimal sufficiency. M., 2016 (in Russ.).
46. Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Eurasian clinical guidelines. Yakovleva S.V., Sidorenko S.V., Rafalsky V.V., Spichak T.V., eds., M.: Pre100 Print; 2016 (in Russ.).
47. Salatino S., Gray A. Integrative management of pediatric tonsillopharyngitis: An international survey. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;22:29–32. DOI: 10.1016/j.ctcp.2015.11.003.
48. Instructions for use of the medicinal product for medical use Tonsilgon® N. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=262b47b1-6c2c-49f6-b884-a9965a286d5a. (access date: 05.12.2022) (in Russ.).

49. Dronov I.A., Gepe N.A., Kolosova N.G., Velikoretskaya M.D. A combination herbal medicine in the treatment of children with recurrent tonsillopharyngitis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(4):16–24 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-16-24.

50. Wosikowski K., Seifert S., Melnykov O., Haunschild J. Imupret inhibits respiratory syncytial virus replication and displays in vitro and in vivo immunomodulatory properties. *Planta Medica*. 2013;79:79–PB48. DOI: 10.1055/s-0033-1351993.

51. Hostanska K., Melzer J., Amon A., Saller R. Anti-inflammatory abilities of Imupret: Inhibition of IL8 and human β -defensin 2 induced by LPS and IL1 β in lung epithelial A549 cells. *Eur J Int Med*. 2008;1:12. DOI: 10.1016/j.eujim.2008.08.105.

52. Boyko N.V., Letifov G.M., Kim A.S., Stagnieva I.V. Evaluation of efficacy of treatment of acute tonsillopharyngitis associated with acute respiratory viral infections in children. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2018;97(4):168–172 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-168-172.

53. Smirnova G.I. Experience in the use of Sinupret and Tonsilgon N for the prevention and treatment of acute respiratory diseases in frequently ill children. *Detskiy doktor*. 2001;4:25–29 (in Russ.).

54. Drynov G.I., Ivanyushina O.K., D'yakova F.N. Results of treatment of children with chronic tonsillitis with Tonsilgon N. *Detskiy doktor*. 2001;1:67–69 (in Russ.).

55. Vavilova V.P., Vavilova T.A., Cherkayeva A. K. Recurrent ARI in Children: Effectiveness and Safety of Phytotherapy. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):605–608 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v12i5.1463.

56. Shumatova T.A., Katenkova E.Yu. Clinical analysis of the use of Tonsilgon N in children for the treatment of acute respiratory infections accompanied by sore throat. *Farmateka*, 2016;11:100–105 (in Russ.).

57. Vavilova V.P., Abramov-Sommariva D., Stayndl G. et al. Clinical efficacy and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ*. 2017;5:350–358 (in Russ.).

58. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. et al. On the issue of rational treatment of acute respiratory infections in children under conditions of growing antibiotic resistance. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;4:37–41 (in Russ.). DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180133.

59. Popovych M., Koshel I., Malofiichuk A. et al. A randomized, open-label, multicenter, comparative study of therapeutic efficacy, safety and tolerability of BNO 1030 extract, containing marshmallow root, chamomile flowers, horsetail herb, walnut leaves, yarrow herb, oak bark, dandelion herb in the treatment of acute non-bacterial tonsillitis in children aged 6 to 18 years. *Am J Otolaryngol*. 2019;40(2):265–273. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.10.012.

60. Cohen R., Angoulvant F., Biscardi S. et al. Antibiotic treatment of lower respiratory tract infections. *Arch Pediatr*. 2017;24(12S):S17–S21. DOI: 10.1016/S0929-693X(17)30513-4.

61. Lucas S., Leach M., Kumar S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;37:158–166. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.03.001.

62. Pediatric Bronchitis Updated: Oct 11, 2019. G.D. Sharma, ed., FCCP, FAAP.

63. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.

64. Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:10–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.

65. Instructions for the medical use of the drug Bronchipret®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7759680-6ce8-42c0-a353-f559f20117e2 (access date: 05.12.2022) (in Russ.).

66. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–660. DOI: 10.1055/s-0031-1296767.

67. Ismail C. et al. Bronchipret® in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr GanzheitsMedizin*, 2003;171–175.

68. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607–615. DOI: 10.1055/s-0031-1296656.

69. Namazova-Baranova L.S., Kotlyarova M.S., Rovenskaya Yu.V. et al. Comparative Analysis of Effectiveness and Safety of Phyto- and Antibiotic Therapy of Acute Bronchitis in Children: Results of a Multicenter Double Blind Randomized Clinical Trial. *Pediatric pharmacology*. 2014;11(5):22–29 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v11i5.1161.

70. Safina A.I. Treatment of Cough in Frequently Ill Children with Acute Respiratory Tract Infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;13(1):88–91 (in Russ.).

71. Drynov G.I. Experience in the prevention and treatment of respiratory viral infections in patients with allergic diseases. *RMJ*. 2011;23:1426 (in Russ.).

72. Ruzhentsova T.A., Budakovskaya A.V., Gorelov A.V. Phytotherapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *RMJ*. 2014;21:1538 (in Russ.).

73. Nisevich L.L., Namazova L.S., Volkov K.S. et al. Are the antibiotics always necessary for the treatment of the chronic cough among children? *Pediatric pharmacology*. 2008;5(3):64–70 (in Russ.).

74. Wopker P.M., Schwermer M., Sommer S. et al. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2020;49:102217. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102217.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Владимир Алексеевич — к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии Института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ассистент кафедры детской оториноларингологии им. профессора Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-2955-2015.

Карпова Елена Петровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. профессора Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-8292-9635.

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Леписева Инга Владимировна — главный врач ГБУЗ «ДРБ»; 185000, Россия, г. Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Свиницкая Виктория Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.07.2022.

Поступила после рецензирования 09.08.2022.

Принята в печать 31.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Vladimir A. Belov — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology, Yu.E. Veltishchev Research Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2955-2015.

Elena P. Karpova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8292-9635.

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of the Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of the Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1 Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Pediatrics with the Course of Immunology and Allergy, Khanty-Mansi State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Inga V. Lepiseva — Chief Medical Officer, Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Viktoriya I. Svintsitskaya — C. Sc. (Med.), Associate Professor of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.07.2022.

Revised 09.08.2022.

Accepted 31.08.2022.



Bionorica®

ВКЛЮЧЕНЫ в Клинические
Рекомендации МЗ РФ⁶⁻¹⁰

При затыжном насморке
и риносинусите

Растительный лекарственный препарат

Синупрет®

- Способствует устранению заложенности носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений



www.sinupret.com

При тонзиллитах и ОРВИ

Растительный лекарственный препарат

Тонзилгон® Н

- Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита¹
- Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ



www.tonsilgon.ru

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

Бронхипрет®

- Снижает интенсивность и частоту приступов кашля²
- Способствует уменьшению воспаления^{3,4}
- Облегчает выведение мокроты⁵



www.bronchipret.com

* Синупрет® (капли) – для взрослых и детей от 2 лет; Синупрет® (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. ** Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года; Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. *** Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; №5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 2. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (114). С. 86–90. 3. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172–1177. 4. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 5. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет® сироп/Бронхипрет® ТП. 6. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 7. КР683/1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г. 8. КР313. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый синусит. 2021. 9. КР381. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Бронхит. 2021. 10. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Цистит у женщин, 2021 г.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392

Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы)

Т.Е. Тюлькова¹, Т.К. Луговкина², Д.М. Кутузова¹, Н.Ф. Хабибуллина¹¹ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Москва, Россия²УНИИФ — филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Авторами проведен анализ 31 научной публикации, где освещены современные подходы к диагностике туберкулеза при недоказанном бактериовыделении. В статье такие клинические ситуации классифицируются на две группы по причине отсутствия возбудителя туберкулеза. Такой подход может служить обоснованием выбора оптимальных и целесообразных дополнительных методов и способов диагностики туберкулеза при отсутствии бактериовыделения. С учетом того, что бактериовыделение определяется традиционными микробиологическими методами (микроскопическими и культуральными) исследования мокроты, в литературном обзоре представлены данные о дополнительных мерах получения биологического материала для этиологической диагностики туберкулеза, в том числе с использованием молекулярно-генетических методов выявления ДНК *Mycobacterium tuberculosis*. Кроме этого, в статье показана диагностическая значимость иммунологических и серологических тестов для постановки диагноза туберкулеза, а также приведены современные подходы к интерпретации результатов лучевой диагностики, в том числе с использованием математических методов, оценивающих рентгенологическую картину в динамике. Особое место в диагностике туберкулеза при недоказанном бактериовыделении занимает описание биопсийного материала при помощи искусственного интеллекта. То есть интеграция медицины и достижений информатики позволяет надеяться на получение дополнительной информации, которая должна помочь врачу диагностировать туберкулез в сложных клинических ситуациях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, олигобацилярный туберкулез, отрицательный результат микроскопии мазка мокроты на *Mycobacterium tuberculosis*, диагностика, отсутствие бактериовыделения, диагностический материал, иммунологические методы, лучевые методы, математические методы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тюлькова Т.Е., Луговкина Т.К., Кутузова Д.М., Хабибуллина Н.Ф. Диагностика туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):387–392. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392.

Diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (literature review)

T.E. Tyulkova¹, T.K. Lugovkina², D.M. Kutuzova¹, N.F. Khabibullina¹¹National Medical Research Center of Phthysiopulmonology, Moscow, Russian Federation²Ural Scientific Research Institute of Phthysiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthysiopulmonology, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

The authors analyzed 31 scientific publications, which highlighted modern methods to the diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (PTB). In the article, such clinical cases are classified into two groups due to the absence of the tuberculosis causative agent. This approach can serve as a justification for choosing optimal and appropriate additional methods and techniques for diagnosing bacteriologically unconfirmed PTB. Given the fact that bacterial excretion is determined by traditional microbiological methods (microscopic and cultural) in sputum, the literature review presents data on additional measures for obtaining biological material for the etiological diagnosis of tuberculosis, using molecular genetic methods for detecting *Mycobacterium tuberculosis* DNA. Besides, the article shows the diagnostic significance of immunological and serological tests for the tuberculosis diagnosis, as well as modern methods to the X-ray results interpretation, using mathematical methods that evaluate the dynamic X-ray imaging. A special place in the bacteriologically unconfirmed PTB diagnosis is occupied by the description of biopsy material using artificial intelligence. That is, the integration of medicine and information technology achievements allows us having a source of additional information that should help the doctor diagnose tuberculosis in difficult clinical cases.

KEYWORDS: tuberculosis, oligobacillar forms of tuberculosis, sputum smear-negative tuberculosis, diagnosis, bacteriologically unconfirmed, diagnostic material, immunological methods, radiation methods, mathematical methods.

FOR CITATION: Tyulkova T.E., Lugovkina T.K., Kutuzova D.M., Khabibullina N.F. Diagnosis of bacteriologically unconfirmed pulmonary tuberculosis (literature review). Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):387–392 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-387-392.

ВВЕДЕНИЕ

После открытия Р. Кохом возбудителя туберкулеза у клиницистов появилась возможность его этиологической диагностики. Обнаружение возбудителя *Mycobacterium*

tuberculosis (МБТ) в биологических средах оценивается как достоверное подтверждение диагноза туберкулезной инфекции [1]. Материалом для верификации диагноза туберкулеза легких служит респираторный (мокрота,

жидкость бронхоальвеолярного лаважа, БАЛ) и другой (операционный, биопсийный) диагностический материал, полученный из патологического очага. Основной причиной отсутствия возбудителя туберкулеза в респираторном материале является незначительное его количество в очаге воспаления. Следует отметить, что при патологическом процессе в легких, не связанном с бронхами, и/или при наличии их структурных деформаций или обструкции также существует препятствие к обнаружению возбудителя в респираторном материале. В таких ситуациях получение диагностического материала и возбудителя для микробиологического исследования традиционными методами бывает затруднено либо такая возможность отсутствует совсем, а для постановки диагноза врачу приходится руководствоваться в основном эпидемиологическими, клинико-рентгенологическими данными, результатами биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований с оценкой этих изменений в динамике [2, 3].

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ С НЕДОКАЗАННЫМ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЕМ — СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В связи с важностью постановки диагноза туберкулеза легких даже при отсутствии у пациентов бактериовыделения нами проведен сбор и анализ данных литературы о дополнительных методах и способах получения образцов материала для микробиологических и иных исследований с целью обнаружения МБТ. В ходе литературного поиска проведен анализ методов, позволяющих косвенно судить о наличии возбудителя туберкулеза (например, иммунологические и лучевые методы), в том числе с применением математического моделирования. Нами проведен анализ имеющихся во фтизиатрической практике методов и способов диагностики туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении при наличии клинико-рентгенологических признаков активности процесса у пациентов.

Проведен поиск публикаций и проанализированы результаты научных исследований о методах диагностики туберкулеза, в том числе с описанием способов получения биологического материала для поиска этиологического фактора. Поиск выполнен по ключевым словам: диагностика туберкулеза, недоказанное бактериовыделение, *paucibacillary tuberculosis*. Использованы электронные базы медицинской информации: MEDLINE/PubMed и e-Library в период с 1 февраля по 1 апреля 2021 г. Всего проанализирована 31 публикация, представленная в отечественных и зарубежных журналах. Проанализирована форма статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом» за 2018 г. Изучены рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о возможности применения Xpert MTB/RIF Ultra в диагностике туберкулеза легких при недоказанном бактериовыделении [4].

В отечественной научной литературе формы туберкулеза легких с недоказанным бактериовыделением обозначены терминами: «недоказанное бактериовыделение», «туберкулез с отрицательными результатами микроскопии мазка мокроты на наличие МБТ», «малые формы туберкулеза легких без бактериовыделения» и др. В зарубежных публикациях введен термин "*paucibacillary tuberculosis*" (олигобациллярный туберкулез). В международной классификации болезней часть клинических ситуаций кодировали как A16 (туберкулез органов дыхания, не подтвержден-

ный бактериологически и гистологически) с последующим уточнением их наличия и результатов (A16.0 — A16.9). Особое внимание заслуживали ситуации, кодируемые как A15.2 и A15.3, при которых обособлено использование инвазивных диагностических манипуляций.

Лабораторное подтверждение этиологии заболевания являлось одним из приоритетных направлений в диагностике, позволяющих верифицировать туберкулез. Однако медленный рост возбудителя туберкулеза и длительность сроков определения лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам создают проблемы как для диагностики, так и для выбора оптимальной терапии [2]. По данным федеральной статистической отчетности (ф. 33), в Российской Федерации в 2018 г. у пациентов с впервые выявленным туберкулезом бактериовыделение зафиксировано только в 52,3% случаев. Среди пациентов с коинфекцией, обусловленной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), легочный туберкулез с отрицательными результатами исследования мокроты на основе культуральных методов на наличие МБТ встречался в каждом втором зарегистрированном случае заболевания [5]. Доля таких пациентов, в зависимости от качества работы бактериологической лаборатории в противотуберкулезном диспансере, варьировала от 18% до 30% [5].

В практике фтизиатра отсутствие бактериовыделения при туберкулезе легких с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками активности процесса объясняется разными причинами. Авторами проведен анализ терминов и понятий, которые использованы в зарубежных и отечественных публикациях для дифференцирования ситуаций в зависимости от причин, объясняющих отсутствие бактериовыделения при наличии признаков активности туберкулезного процесса. В результате сформированы две группы клинических ситуаций:

- 1) формы легочного туберкулеза с недоказанным бактериовыделением при наличии клинико-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса и отрицательном результате микроскопии мазка мокроты на МБТ, но при получении положительных результатов культуральных исследований в виде скудного роста МБТ. В зарубежной литературе данной ситуации соответствуют термины: «паубациллярный туберкулез» ("*paucibacillary tuberculosis*") и «туберкулез с олигобациллярным выделением МБТ». В таких ситуациях патологический процесс развивался при достаточном потенциале местного иммунитета и преобладании продуктивных реакций в ответ на тканевое повреждение [6];
- 2) формы легочного туберкулеза с недоказанным бактериовыделением на фоне признаков активности процесса при отрицательном результате микроскопического и культурального методов обследования, но при наличии анатомических, функциональных особенностей бронхолегочной системы, а также с локализацией гранулем, препятствующей (не способствующей) формированию связи патологического очага с внешней средой.

Для первого типа клинических ситуаций возможно получение респираторного материала, в ряде случаев с применением инвазивных методик. Факт отсутствия мокроты или слабая ее продукция усложняют процесс этиологического подтверждения диагноза. В таких случаях выполняют бронхоскопию в сочетании с БАЛ. Иногда

при проведении бронхоскопии дополнительно выполняют биопсию ткани, взятой из очага [7]. Полученную в процессе проведения БАЛ жидкость подвергали исследованию, в том числе с применением молекулярно-генетических методов (например, с применением теста GeneXpert), что позволяло обнаружить в полученном материале ДНК МБТ. Так, у пациентов с отрицательными результатами микробиологических исследований мокроты при проведении процедуры бронхоскопии с БАЛ из зоны поражения отмечено повышение качества этиологической диагностики на 60% (95% доверительный интервал (ДИ) 43,6–74,5), при этом в 14,3% случаев обнаружены МБТ с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) [8] с последующим изменением химиотерапии. Другим методом получения материала для подтверждения наличия МБТ являлась индукция мокроты, выполняемая с помощью ультразвукового распыления гипертонического физиологического раствора [9]. По данным авторов [10], у ВИЧ-инфицированных пациентов при затруднениях отделения мокроты процедура индукции обеспечила двукратное увеличение числа случаев выявления МБТ культуральным методом.

Для второго типа клинических ситуаций диагностика строилась на основе методов, позволяющих косвенно судить об инфекции, а в некоторых ситуациях приходилось прибегать к биопсии (операции) с целью получения материала для последующих исследований.

В арсенале врача-фтизиатра для диагностики туберкулеза имеются прямые методы, позволяющие определить этиологический фактор, и косвенные, по результатам которых оценивают иммунный ответ на внедрение возбудителя или с большей степенью вероятности высказывают предположение о наличии специфического поражения.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Важное место при верификации диагноза туберкулеза занимала полимеразная цепная реакция, позволяющая выявлять ДНК МБТ [11]. Так, у пациентов с отсутствием продукции мокроты, при исследовании жидкости БАЛ с помощью молекулярно-генетических методов было подтверждено наличие МБТ в 69,2% случаев [12]. Пациентам с отрицательными результатами бактериоскопических и культуральных методов исследования мокроты при наличии признаков, подозрительных на туберкулез, обусловленный МБТ с МЛУ/ШЛУ, рекомендован тест Xpert MTB/RIF [12–14], позволяющий установить наличие МБТ в 57,9% случаев [13]. При сравнении с тестом Xpert он показал более высокую чувствительность (70,9% против 57,9%, $p=0,001$) в случаях диагностики легочного туберкулеза при недоказанном бактериовыделении [14].

Альтернативным диагностическим направлением для выявления МБТ при легочном туберкулезе стал метод одновременной амплификации и тестирования — AmpSure. Данный подход объединил в себе несколько технологий: выделение нуклеиновых кислот, флуоресценцию в реальном времени, одновременную изотермическую амплификацию РНК и тестирование с помощью флуоресцентно-меченых гибридных зондов. Чувствительность этого метода составила 67,7% (95% ДИ 39,2–93%) [15].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro* косвенно отражали наличие в организме возбудителя туберкулеза путем оценки интенсивности продукции γ -интерферона и Т-лим-

фоцитов в ответ на стимуляцию специфическими белками (ESAT-6, CFP-10). Для этого применяли IGRA-тесты (interferon gamma release assay) (T-SPOT.TB и Quantiferon), внедрение которых повысило качество диагностики туберкулезной инфекции на 11% [16] у лиц с иммунокомпрометацией, в том числе при отсутствии доказанного бактериовыделения.

В Российской Федерации на основе рекомбинантных белков ESAT-6 и CFP-10 создан тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [17], диагностическая эффективность которого достигала 89,8% [18]. При сравнении иммунологических тестов *in vivo* (проба с АТР) и *in vitro* (T-SPOT.TB и QFT) показано отсутствие значимых различий в их диагностической ценности [19].

Метод определения пептидов ESAT-6 и CFP-10 с помощью масс-спектрометрии NanoDisk-MS (нанодисков) при отрицательных результатах микробиологических исследований имел специфичность 85,3% и чувствительность 88% [7]. Прямое обнаружение и количественное определение сывороточных антигенов МБТ с помощью NanoDisk-MS позволяло быстро и точно диагностировать туберкулез у взрослых и превышало по качеству диагностики, основанную на микроскопическом и культуральных методах [7].

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

Одними из наиболее перспективных антигенов МБТ для серологической диагностики туберкулеза человека, по мнению А. Вербона [20], являются секреторные антигены с молекулярной массой 24 и 38 кД, а также белки теплового шока с молекулярной массой 12 и 16 кД [20].

В метаанализе ВОЗ [21] показано, что для диагностики может быть использован серологический тест для обнаружения в образце мочи антител к компоненту клеточной стенки живых МБТ — липоарабиноманнану (LAM). Однако было обнаружено, что чувствительность теста у людей с ВИЧ оказалась низкой и составила всего 45%, причем более высокая чувствительность — 56% — наблюдалась у пациентов с количеством CD4 ≤ 100 клеток/мкл. В связи с этим ВОЗ рекомендовала применять данный тест у пациентов с ВИЧ при наличии признаков, характерных для остро прогрессирующих форм туберкулеза при количестве CD4 ≤ 100 клеток/мкл. Другой тест, позволяющий определить антитела к LAM в моче, позволял улучшить диагностику туберкулеза у пациентов с ВИЧ при различных уровнях CD4-лимфоцитов [22]. Диагностическую чувствительность повышали биомаркеры иммунного ответа, полученные из крови человека (белки теплового шока) [23].

Методы лучевой диагностики

Наряду с традиционными методами лучевой диагностики [24] в клинической практике возможно использование современных компьютерных томографов [25], видеоторакоскопических установок, технологий компьютерной навигации [26], в том числе для получения диагностического материала непосредственно из очагов туберкулезного процесса с минимальными рисками осложнений. Биопсийный материал использовался для гистологических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований, определения лекарственной чувствительности МБТ. По данным авторов [3], комплексное исследование материала из бронхов и легких позволяло уточнить характер развития

процессов при туберкулезе легких с недоказанным бактериовыделением на фоне сигналов активности. Проведенные с диагностической целью инвазивные вмешательства у пациентов на фоне бронхолегочных деформаций не ухудшили прогноз заболевания и даже позволили сократить сроки лечения и сохранить трудоспособность по сравнению с пациентами, получавшими длительную эмпирическую химиотерапию с последующим оперативным вмешательством, что повышало риск инвалидизации пациентов [2].

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ОЦЕНИВАЮЩИЕ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ В ДИНАМИКЕ

Отечественными учеными [27] разработана математическая модель оценки динамики рентгенологических данных у пациентов с очагами в легких при недоказанном бактериовыделении на фоне признаков активности туберкулезного процесса. В ее основу положена динамика рентгенологических симптомов в исходном состоянии патологического образования в легких и в динамике через 2 мес. лечения. С помощью математической модели выполнялись вычисления «коэффициента изменений объема фокуса». Показатели полученного «коэффициента изменений» коррелировали со степенью вероятности наличия у пациентов МБТ с МЛУ/ШЛУ. Чувствительность данной методики составила 43,1%, специфичность — 100,0% [27]. Использование математической модели позволило авторам своевременно корректировать тактику ведения пациентов и изменять схему лечения противотуберкулезными препаратами.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ПРИ ОБРАБОТКЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Использование сверточных нейронных сетей в исследовании на модели туберкулеза у мышей линии СЗНеВ/Fej позволило создать программное обеспечение, способное быстро распознавать и давать оценку цифровым гистопатологическим изображениям, полученным на основе классификации семи признаков патологии и распознавания МБТ в биологических образцах с чувствительностью 97,94% и специфичностью 83,65% [28, 29].

Подходы, основанные на методах математического моделирования, применении инструментария искусственного интеллекта, позволяли разрабатывать компьютерные программы и создавать алгоритмы для анализа баз данных с результатами лабораторных, лучевых, гистологических и других методов исследования. Это способствовало совершенствованию косвенных методов диагностики в сложных случаях, в том числе при туберкулезе с недоказанным бактериовыделением [30].

ДИАГНОСТИКА *EX JUVANTIBUS*

При отсутствии возможности выделить культуру или ДНК МБТ клиницисты вынуждены диагностировать туберкулез на основании динамики клинко-рентгенологических и лабораторных данных, а также с учетом результатов терапии *ex juvantibus*. По данным литературы [31], ежегодно во всем мире проводится до 26,5 млн таких курсов. Такое решение всегда принимается в последнюю очередь, когда врач, взвешивая все «за» и «против», назначал противотуберкулезные препараты. Альтернативным решением при отсутствии клинко-лабораторных и рентгенологических признаков активности процесса становится наблюдение без вмешательства, если нет угрозы здоровью, прежде всего, самого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В практике фтизиатра туберкулез легких с недоказанным бактериовыделением при клинко-лабораторных и рентгенологических признаках активности процесса остается проблемой в связи со сложностями получения материала для этиологической диагностики. Если при клинических ситуациях первого типа получение диагностического материала непосредственно из очага поражения, в том числе с использованием инвазивных процедур и проведением БАЛ, способно обеспечить рост культуры МБТ, то при клинических ситуациях второго типа целесообразно выполнять комплекс мероприятий, направленных на определение ДНК МБТ, оценку динамики иммунного ответа, рентгенологической и гистоморфологической картины (при ее наличии). Использование искусственного интеллекта и математического моделирования способно повысить частоту выявления туберкулеза.

Литература

- Schito M., Migliori G.B., Fletcher H.A. et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 3):S102–S118. DOI: 10.1093/cid/civ609.
- Савельев В.В., Великая О.В. Отдаленные результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких без бактериовыделения. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2014;58:113–121.
- Синицына А.В., Гаврилов П.В., Синицын А.В. и др. Оценка эффективности различных методов лучевой диагностики в выявлении туберкулеза у детей. *Педиатр.* 2017;8(3):94–100. DOI: 10.17816/PED8394-100.
- Руководство по внедрению диагностического теста Xpert MTB/RIF. Технические и операционные рекомендации; вопросы практического применения. (Электронный ресурс.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789244506707_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y (дата обращения: 26.05.2022).
- Форма статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом», 2018 г.
- Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Яцкевич Н.В. и др. Патогенез и морфологические особенности малых форм туберкулеза легких с отсутствием бактериовыделения на современном этапе. *Лечебное дело.* 2020;5(75):20–24.
- Liu C., Lyon C.J., Bu Y. et al. Clinical Evaluation of a Blood Assay to Diagnose Paucibacillary Tuberculosis via Bacterial Antigens. *Clin Chem.* 2018;64(5):791–800. DOI: 10.1373/clinchem.2017.273698.
- Russkikh A., Veselova E., Lovacheva O. et al. The effectiveness of bronchoalveolar lavage for the pathogen detection in children with pulmonary tuberculosis. *European respiratory journal, supplement.* 2021;58(suppl 65):OA4206. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4206.
- Cashmore T.J., Peter J.G., van Zyl-Smit R.N. et al. Feasibility and diagnostic utility of antigen-specific interferon-gamma responses for rapid immunodiagnosis of tuberculosis using induced sputum. *PLoS One.* 2010;5(4):10389. DOI: 10.1371/journal.pone.0010389.
- Peter J.G., Theron G., Singh N. et al. Sputum induction to aid diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis in adults in HIV-endemic settings. *Eur Respir J.* 2014;43(1):185–194. DOI: 10.1183/09031936.00198012.
- Datta S., Shah L., Gilman R.H., Evans C.A. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5(8):e760–e771. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30201-2.
- Zuberi F.F., Hussain S., Hameed S., Zuberi B.F. Role of Bronchial Washing Gene Xpert in Sputum-Scarce Cases of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(1):211–214. DOI: 10.12669/pjms.35.1.107.
- Pereira G.R., Barbosa M.S., Dias N.J.D. et al. Impact of introduction of Xpert MTB/RIF test on tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193988. DOI: 10.1371/journal.pone.0193988.
- Wang G., Wang S., Jiang G. et al. Xpert MTB/RIF Ultra improved the diagnosis of paucibacillary tuberculosis: A prospective cohort study. *J Infect.* 2019;78(4):311–316. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.02.010.

15. Yan L., Zhang Q., Xiao H. Clinical diagnostic value of simultaneous amplification and testing for the diagnosis of sputum-scarce pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):545. DOI: 10.1186/s12879-017-2647-7.
16. Girish S., Kinikar A., Pardesh G. et al. Utility of the Interferon-Gamma Release Assay for Latent Tuberculosis Infection Screening among Indian Health-Care Workers. *Indian J Community Med.* 2021;46(2):281–284. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM_761_20.
17. Медников Б.Л. Применение аллерегена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции. *Пульмонология.* 2010;4:66–71. DOI: 10.18093/0869-0189-2010-4-66-71.
18. Рачина Н.В., Гольев С.С., Петрухина Л.Н. и др. Сравнительная оценка специфичности и чувствительности кожного теста «Диаскинтест» и пробы Манту. *Туберкулез и болезни легких.* 2011;88(5):132–133.
19. Шорина А.В., Лозовская М.Э. Квантифероновый тест и проба Диаскинтест у детей: частота и причина расхождений. *Детская медицина Северо-Запада.* 2021;9(1):416–417.
20. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких. *Вестник ВГМУ.* 2016;15(4):7–17.
21. Broger T., Sossen B., du Toit E. et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):852–861. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30001-5.
22. Bjerrum S., Broger T., Székely R. et al. Diagnostic Accuracy of a Novel and Rapid Lipoarabinomannan Test for Diagnosing Tuberculosis Among People With Human Immunodeficiency Virus. *Open Forum Infect Dis.* 2019;7(1):ofz530. DOI: 10.1093/ofid/ofz530.
23. Hoang L.T., Jain P., Pillay T.D. et al. Transcriptomic signatures for diagnosing tuberculosis in clinical practice: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):366–375. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30928-2.
24. Харина И.Е., Мякишева Т.В. Особенности диагностики и течения туберкулеза у подростков. *Смоленский медицинский альманах.* 2019;1:288–289.
25. Шавелькина И.И., Копылова И.Ф., Пискунова Н.Н. Компьютерная томография в диагностике туберкулеза органов дыхания у детей и подростков. *Мать и Дитя в Кузбассе.* 2010;2(41):44–47.
26. Филатова Е.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д. и др. Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии. *Туберкулез и болезни легких.* 2019;97(10):45–52. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52.
27. Великая О.В., Савельев В.В. Клинико-рентгенологические особенности инфильтративного туберкулеза легких без бактериовыделения. *Современные проблемы науки и образования.* 2018;5:82.
28. Asay B.C., Edwards B.B., Andrews J. et al. Digital Image Analysis of Heterogeneous Tuberculosis Pulmonary Pathology in Non-Clinical Animal Models using Deep Convolutional Neural Networks. *Sci Rep.* 2020;10(1):6047. DOI: 10.1038/s41598-020-62960-6.
29. Xiong Y., Ba X., Hou A. et al. Automatic detection of mycobacterium tuberculosis using artificial intelligence. *J Thorac Dis.* 2018;10(3):1936–1940. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.91.
30. Curioso W.H., Brunette M.J. Inteligencia artificial e innovación para optimizar el proceso de diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(3):554–558. DOI: 10.17843/rpmpesp.2020.373.5585.
31. Divala T.H., Fielding K.L., Sloan D.J. et al. Accuracy and consequences of using trial-of-antibiotics for TB diagnosis (ACT-TB study): protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open.* 2020;10(3):033999. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033999.
32. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112469/9789244506707_rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y (access date: 26.05.2022).
33. Statistical observation form No. 33 "Information on tuberculosis patients" for 2018 (in Russ.).
34. Surkova L.K., Dzusmikheeva M.I., Yatskevich N.V. et al. Pathogenesis and morphological characteristics of small forms of pulmonary tuberculosis with the absence of bacterium issued at the modern stage. *Lechebnoye delo.* 2020;5(75):20–24 (in Russ.).
35. Liu C., Lyon C.J., Bu Y. et al. Clinical Evaluation of a Blood Assay to Diagnose Paucibacillary Tuberculosis via Bacterial Antigens. *Clin Chem.* 2018;64(5):791–800. DOI: 10.1373/clinchem.2017.273698.
36. Russkikh A., Veselova E., Lovacheva O. et al. The effectiveness of bronchoalveolar lavage for the pathogen detection in children with pulmonary tuberculosis. *European respiratory journal, supplement.* 2021;58(suppl 65):OA4206. DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4206.
37. Cashmore T.J., Peter J.G., van Zyl-Smit R.N. et al. Feasibility and diagnostic utility of antigen-specific interferon-gamma responses for rapid immunodiagnosis of tuberculosis using induced sputum. *PLoS One.* 2010;5(4):10389. DOI: 10.1371/journal.pone.0010389.
38. Peter J.G., Theron G., Singh N. et al. Sputum induction to aid diagnosis of smear-negative or sputum-scarce tuberculosis in adults in HIV-endemic settings. *Eur Respir J.* 2014;43(1):185–194. DOI: 10.1183/09031936.00198012.
39. Datta S., Shah L., Gilman R.H., Evans C.A. Comparison of sputum collection methods for tuberculosis diagnosis: a systematic review and pairwise and network meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017;5(8):e760–e771. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30201-2.
40. Zuberi F.F., Hussain S., Hameed S., Zuberi B.F. Role of Bronchial Washing Gene Xpert in Sputum-Scarce Cases of Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(1):211–214. DOI: 10.12669/pjms.35.1.107.
41. Pereira G.R., Barbosa M.S., Dias N.J.D. et al. Impact of introduction of Xpert MTB/RIF test on tuberculosis (TB) diagnosis in a city with high TB incidence in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193988. DOI: 10.1371/journal.pone.0193988.
42. Wang G., Wang S., Jiang G. et al. Xpert MTB/RIF Ultra improved the diagnosis of paucibacillary tuberculosis: A prospective cohort study. *J Infect.* 2019;78(4):311–316. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.02.010.
43. Yan L., Zhang Q., Xiao H. Clinical diagnostic value of simultaneous amplification and testing for the diagnosis of sputum-scarce pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):545. DOI: 10.1186/s12879-017-2647-7.
44. Girish S., Kinikar A., Pardesh G. et al. Utility of the Interferon-Gamma Release Assay for Latent Tuberculosis Infection Screening among Indian Health-Care Workers. *Indian J Community Med.* 2021;46(2):281–284. DOI: 10.4103/ijcm.IJCM_761_20.
45. B.L. Mednikov. Use of recombinant allergen (Diaskintest®) for identification of tuberculosis infection. *Pulmonology.* 2010;4:66–71 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2010-4-66-71.
46. Rachina N.V., Goliev S.S., Petrukhina L.N. et al. Comparative assessment of the specificity and sensitivity of the "Diaskintest" skin test and the Mantoux test. *Tuberculosis and lung disease.* 2011;88(5):132–133 (in Russ.).
47. Shorina A.V., Lozovskaya M.E. Quantiferon test and Diaskintest test in children: frequency and reason for discrepancies. *Children's medicine of the North-West.* 2021;9(1):416–417 (in Russ.).
48. Seregina V.A., Budritsky A.M. Modern possibilities of pulmonary tuberculosis diagnosing. *Vestnik VGMU.* 2016;15(4):7–17 (in Russ.).
49. Broger T., Sossen B., du Toit E. et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):852–861. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30001-5.
50. Bjerrum S., Broger T., Székely R. et al. Diagnostic Accuracy of a Novel and Rapid Lipoarabinomannan Test for Diagnosing Tuberculosis Among People With Human Immunodeficiency Virus. *Open Forum Infect Dis.* 2019;7(1):ofz530. DOI: 10.1093/ofid/ofz530.
51. Hoang L.T., Jain P., Pillay T.D. et al. Transcriptomic signatures for diagnosing tuberculosis in clinical practice: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(3):366–375. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30928-2.

24. Kharina I.E., Myakisheva T.V. Features of diagnostics and the course of tuberculosis in adolescents. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2019;1:288–289 (in Russ.).
25. Shavelkina I.I., Kopylova I.F., Piskunova N.N. Computed tomography in diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents. *Mother and baby in Kuzbass*. 2010;2(41):44–47 (in Russ.).
26. Filatova E.A., Skorniyakov S.N., Medvinsky I.D. et al. Application of the technology of 3D-modeling of the chest organs to improve the efficiency of diagnostic interventions in phthisiopulmonology. *Tuberculosis and lung disease*. 2019;97(10):45–52 (in Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52.
27. Velikaya O.V., Savelev V.V. Clinical and radiological features of pulmonary tuberculosis without bacterial excretion. *Modern problems of science and education*. 2018;5:82 (in Russ.).
28. Asay B.C., Edwards B.B., Andrews J. et al. Digital Image Analysis of Heterogeneous Tuberculosis Pulmonary Pathology in Non-Clinical Animal Models using Deep Convolutional Neural Networks. *Sci Rep*. 2020;10(1):6047. DOI: 10.1038/s41598-020-62960-6.
29. Xiong Y., Ba X., Hou A. et al. Automatic detection of mycobacterium tuberculosis using artificial intelligence. *J Thorac Dis*. 2018;10(3):1936–1940. DOI: 10.21037/jtd.2018.01.91.
30. Curioso W.H., Brunette M.J. Inteligencia artificial e innovación para optimizar el proceso de diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3):554–558. DOI: 10.17843/rpmpes.2020.373.5585.
31. Divala T.H., Fielding K.L., Sloan D.J. et al. Accuracy and consequences of using trialof-antibiotics for TB diagnosis (ACT-TB study): protocol for a randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2020;10(3):033999. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033999.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна — д.м.н., руководитель отдела координации научных исследований ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-2292-1228.

Луговкина Татьяна Константиновна — д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела УНИИФ — филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 620039, Россия, г. Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50; ORCID iD 0000-0003-2088-8150.

Кутузова Дарья Михайловна — младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-4924-9590.

Хабибуллина Нелли Фамзуловна — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории генетических технологий и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; ORCID iD 0000-0001-7319-1272.

Контактная информация: Тюлькова Татьяна Евгеньевна, e-mail: tulkova@urniif.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.07.2022.

Поступила после рецензирования 05.08.2022.

Принята в печать 30.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatiana E. Tyulkova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Scientific Research Coordination, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2292-1228.

Tatiana K. Lugovkina — Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of Clinical Science, Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology — Branch of the National Medical Research Center of Phthisiopulmonology; 50, 22nd Parts'ezd str., Yekaterinburg, 620039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2088-8150.

Darya M. Kutuzova — Junior Researcher of the Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Diseases, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4924-9590.

Nelly F. Khabibullina — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Translational Genomics Laboratory, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology; 4, bldn. 2, Dostoevsky str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7319-1272.

Contact information: Tatiana E. Tyulkova, e-mail: tulkova@urniif.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.07.2022.

Revised 05.08.2022.

Accepted 30.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-393-398

Пациент с тяжелой бронхиальной астмой: биологическая терапия vs системные кортикостероиды

О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Д.Б. Складорова

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) ассоциирована со значительным снижением качества жизни и увеличением летальности. Среди пациентов с бронхиальной астмой доля ТБА составляет 3–10%. Диагноз ТБА подразумевает использование высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) или фиксированной комбинации ИГКС/ДДБА с длительно действующими антихолинергическими (ДДАХ) препаратами. При неэффективности такой терапии пациентам зачастую назначаются системные глюкокортикостероиды (СГКС), использование которых связано с повышенным риском нежелательных явлений, в том числе переломов, нарушений углеводного обмена, желудочно-кишечных кровотечений, инфекций и нарушений зрения. Развитие ТБА у большинства пациентов связано с активацией Т2-воспаления, при котором отмечается высокий уровень эозинофилов в периферической крови, ассоциированный с повышенной частотой обострений и резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии. Подавление активности эозинофилов является перспективным направлением патогенетической терапии ТБА. Современная биологическая терапия моноклональными антителами позволяет улучшить контроль заболевания, снизить количество обострений и дозу СГКС вплоть до их полной отмены. В настоящее время таргетная терапия ТБА включает препараты, действие которых направлено на циркулирующие ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), альфа-субъединицу ИЛ-5RA (бенрализумаб) и альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4 (дупилумаб). Бенрализумаб индуцирует активный апоптоз эозинофилов, вызывая быстрое и почти полное истощение эозинофилов в крови и тканях-мишенях. В статье рассмотрены результаты ключевых клинических исследований бенрализумаба и выполнен разбор клинического наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия, бенрализумаб, интерлейкин-5, эозинофильное воспаление, системные глюкокортикостероиды.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Складорова Д.Б. Пациент с тяжелой бронхиальной астмой: биологическая терапия vs системные кортикостероиды. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):393–398. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-393-398.

A patient with severe bronchial asthma: biological therapy vs systemic corticosteroids

O.N. Titova, N.A. Kuzubova, D.B. Sklyarova

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Severe bronchial asthma (SBA) is associated with a significantly lower quality of life and increased mortality. The prevalence of SBA is 3–10% of all patients with asthma. The diagnosis of SBA means that patients require high doses of inhaled corticosteroids/long-acting beta agonists (ICS/LABA) or a fixed dose combination of ICS/LABA and long-acting anticholinergics (ICS/LABA/LAAC). If the above therapy is not effective, systemic glucocorticoids (GCs) are commonly prescribed to treat patients with SBA. However, their use increases the risk of such adverse events as fractures, disorders of carbohydrate metabolism, gastrointestinal bleeding, infections, and visual disturbances. In most cases the SBA development is linked to T2-high inflammation which is manifested by elevated eosinophil level in the peripheral blood. In turn, eosinophilia is associated with an increased rate of asthma exacerbations and resistance to the standard anti-inflammatory therapy. Suppression of eosinophil activity is a promising approach to pathogenetic therapy of SBA. The up-to-date biological therapy with monoclonal antibodies helps to improve asthma control, reduce the number of exacerbations and to reduce systemic GCs or even to avoid them. Currently, targeted therapy for SBA includes medicines to circulating IL-5 (mepolizumab, reslizumab), its receptor alpha-subunit, IL-5RA (benralizumab), or IL-4 receptor alpha-subunit (dupilumab). Benralizumab induces potent eosinophil apoptosis, resulting in rapid and nearly complete depletion of eosinophils in the blood and target tissues.

KEYWORDS: severe bronchial asthma, biological therapy, benralizumab, interleukin-5, eosinophilic inflammation, systemic corticosteroids.

FOR CITATION: Titova O.N., Kuzubova N.A., Sklyarova D.B. A patient with severe bronchial asthma: biological therapy vs systemic corticosteroids. Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):393–398 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-393-398.

ВВЕДЕНИЕ

Тяжелая бронхиальная астма (ТБА) — форма трудно поддающейся лечению бронхиальной астмы (БА), которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается при снижении высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС) [1].

Согласно рекомендациям Global Initiative for Asthma за 2022 г. (GINA 2022) предпочтительными препаратами для 5-й ступени терапии БА являются высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) или тройных фиксированных комбинаций ИГКС/ДДБА с длительно действующими антихолинергическими (ДДАХ) препаратами [2].

Применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) рекомендовано только в качестве альтернативы другим группам препаратов. GINA 2022 рекомендует проводить короткие (5–7 дней) курсы терапии СГКС только при обострениях БА. Длительное применение этих препаратов не рекомендуется из-за повышенного риска развития нежелательных явлений (НЯ). Однако, по данным литературы, порядка 15–57% пациентов с тяжелой или рефрактерной БА постоянно используют СГКС [3–6]. Так, в США примерно 15–22% пациентов с ТБА постоянно получают СГКС, в Европе — 46–57%, в частности в Италии — 62% [4–6].

Первые сообщения о повышенной частоте переломов, нарушениях углеводного обмена, желудочно-кишечных кровотечениях, инфекциях и нарушениях зрения у пациентов, длительно принимающих СГКС в дозах 20–60 мг/сут, появились в 1950-е годы [7]. Уже с 1990-х медицинские специалисты стремятся применять более низкие (5 мг/сут) дозы СГКС или использовать альтернативные лекарственные средства (ЛС) [7]. Однако даже низкая (0,5–1 г) кумулятивная доза СГКС может стать причиной серьезных неблагоприятных исходов [8]. Кроме того, риск НЯ повышается с увеличением накопительной дозы СГКС [8]. Применение СГКС ассоциировано со снижением качества жизни, увеличением затрат системы здравоохранения и показателей смертности [9]. Учитывая побочные эффекты, применение СГКС необходимо минимизировать. Снижению дозы СГКС и их последующей отмене способствует биологическая терапия моноклональными антителами. На данный момент отсутствует общепринятый алгоритм снижения дозы СГКС, несмотря на то что этот этап требует внимания как с точки зрения риска обострения БА, так и с точки зрения функционального состояния надпочечников.

Развитие ТБА у большинства пациентов связано с активацией Т2-воспаления, в формировании которого участвуют эозинофилы, Th2-лимфоциты и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2), генерирующие цитокины Т2-профиля: интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-5, ИЛ-13. В настоящее время таргетная терапия ТБА направлена на нейтрализацию циркулирующих ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), блокаду альфа-субъединицы рецептора ИЛ-5 (ИЛ-5R α) (бенрализумаб) и альфа-субъединицы рецептора ИЛ-4, что нивелирует активность ИЛ-4 и ИЛ-13 (дупилумаб) [10].

Большинство (82%) пациентов с ТБА отнесены к эозинофильному фенотипу, который характеризуется более тяжелым течением, повышенной частотой обострений и резистентностью к стандартной противовоспалительной терапии [11]. Таким образом, подавление активности эозинофилов является перспективным направлением патогенетической терапии ТБА.

Одним из ЛС, подавляющих активность эозинофилов, является бенрализумаб. Препарат представляет собой моноклональное антитело, которое напрямую связывается с альфа-субъединицей рецептора ИЛ-5, индуцирует активный апоптоз эозинофилов за счет антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, что приводит к быстрому и устойчивому, почти полному истощению эозинофилов в крови и тканях-мишенях [12].

Краткий обзор клинических исследований

Эффективность бенрализумаба и его влияние на контроль БА, частоту обострений, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) были продемонстрированы

в многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы SIROCCO и CALIMA [13, 14]. Основная анализируемая популяция включала пациентов, получающих высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА, с уровнем эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл. Пациенты были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа — инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг каждые 4 нед.; 2-я группа — инъекции бенрализумаба в дозе 30 мг каждые 4 нед. (первые 3 дозы) с последующим назначением бенрализумаба в дозе 30 мг каждые 8 нед.; 3-я группа — плацебо.

Активная фаза исследования SIROCCO продолжалась 48 нед., затем до 56-й недели длился период наблюдения без введения бенрализумаба. НЯ были зарегистрированы у 72% пациентов в группах бенрализумаба и у 76% в группе плацебо. Частота НЯ не зависела ни от дозы препарата, ни от уровня эозинофилов. Большая часть побочных эффектов не была связана с терапией бенрализумабом. В исследовании CALIMA длительность терапии бенрализумабом составила 56 нед. *Post hoc* анализ данных этих РКИ продемонстрировал статистически значимое снижение частоты обострений БА на 36% ($p < 0,001$) и 42% ($p < 0,001$) в исследованиях CALIMA и SIROCCO соответственно [15]. Также отмечалось улучшение ФВД: у пациентов с уровнем эозинофилов в крови ≥ 300 клеток/мкл показатель ОФВ₁ увеличился на 159 мл через 4 нед. после введения первой дозы ЛС [13]. В результате терапии бенрализумабом был достигнут контроль БА и снижение количества эозинофилов в крови.

Пациенты, участвовавшие в РКИ CALIMA и SIROCCO, продолжили участие в расширенном исследовании по оценке безопасности и эффективности бенрализумаба — BORA [16]. Продолжительность исследования BORA составила 56 нед. у взрослых пациентов и 108 нед. у подростков. Результаты исследования показали, что на 2-й год наблюдения на фоне терапии 74% пациентов не имели обострений. Отмечено также увеличение ОФВ₁ уже к 4-й неделе, которое сохранялось на протяжении 2 лет терапии у пациентов с числом эозинофилов > 300 клеток/мкл. Профиль безопасности бенрализумаба был сопоставим с плацебо.

Продолжением исследования BORA стало другое расширенное исследование безопасности бенрализумаба — MELTEMI, — комплексный анализ результатов которого показал, что у пациентов с эозинофильной ТБА, получавших бенрализумаб в течение 5 лет, длительная деплеция эозинофилов не была связана с повышенным риском серьезной инфекции или какими-либо неизвестными ранее НЯ [17]. Эти результаты дополнительно подтвердили долгосрочную безопасность и эффективность бенрализумаба в достижении и поддержании контроля ТБА.

Результаты опорного исследования III фазы ZONDA показали, что бенрализумаб статистически значимо ($p < 0,001$) снижает потребность в оральных глюкокортикостероидах (ОГКС) у пациентов с БА и эозинофилией крови, принимающих высокие дозы ИГКС/ДДБА и ОГКС: снижение потребности в ОГКС составило 75% и 25% для групп бенрализумаба и плацебо соответственно [18]. Вероятность снижения дозы ОГКС была более чем в 4 раза выше при использовании бенрализумаба в сравнении с плацебо. Две трети пациентов, получавших бенрализумаб, снизили дозу ОГКС на $\geq 50\%$. Порядка 50% пациентов, получавших преднизолон в дозе $\leq 12,5$ мг, полностью прекратили использование ОГКС. При этом частота обостре-

ний БА была статистически значимо ниже при использовании бенрализумаба по сравнению с плацебо: до 70% снизилось общее число обострений ($p < 0,001$), до 93% — число обострений, требующих обращения в отделение неотложной терапии или госпитализации. Помимо этого, у пациентов отмечено увеличение ОФВ₁ уже после введения первой дозы бенрализумаба, которое сохранялось на протяжении всего периода лечения.

Возможность снижения дозы СГКС на фоне лечения бенрализумабом была подтверждена также в многоцентровом открытом клиническом исследовании PONENTE [19], которое включало 138 центров; исследуемая популяция включала 598 пациентов в возрасте ≥ 18 лет с эозинофильной ТБА (количество эозинофилов в крови ≥ 150 клеток/мкл на момент включения в исследование или ≥ 300 клеток/мкл в предыдущем году), которые получали СГКС в течение как минимум 3 мес. до включения в исследование. В рамках открытого когортного исследования IIIb фазы PONENTE пациенты получали бенрализумаб в дозе 30 мг каждые 4 нед. в течение 3 мес. и далее каждые 8 нед. Снижение дозы СГКС началось на 4-й неделе от начала терапии бенрализумабом

на 1–5 мг каждые 1–4 нед. в зависимости от начальной дозы, контроля астмы и функционального состояния надпочечников (рис. 1).

Если на старте пациент получал СГКС в дозе более 20 мг/сут, то снижение составляло 5 мг в неделю до первого промежуточного этапа — достижения дозы 20 мг/сут. Затем дозу СГКС снижали на 5 мг каждые 2 нед. до достижения дозы 10 мг/сут. После чего уменьшение СГКС проводилось на 2,5 мг каждые 2 нед. до достижения дозы 7,5 мг/сут. Далее снижение СГКС проводилось на 2,5 мг каждые 4 нед. до достижения дозы 5 мг/сут. Когда ежедневная доза СГКС достигала 5 мг/сут, проводился анализ крови на содержание утреннего (08:00–09:00) кортизола. Если уровень кортизола был в норме (>350 нмоль/л), дозу СГКС продолжали снижать на 2,5 мг каждые 4 нед. Если концентрация кортизола была <100 нмоль/л, что говорило о наличии полной надпочечниковой недостаточности (НН), снижение дозы СГКС откладывали на 3 мес. Содержание кортизола в диапазоне 100–350 нмоль/л свидетельствовало о наличии частичной НН, в этом случае проводился АКТГ-стимулирующий тест: после определения базального уровня кортизола пациенту внутривенно вводили 250 мкг 1–24-АКТГ

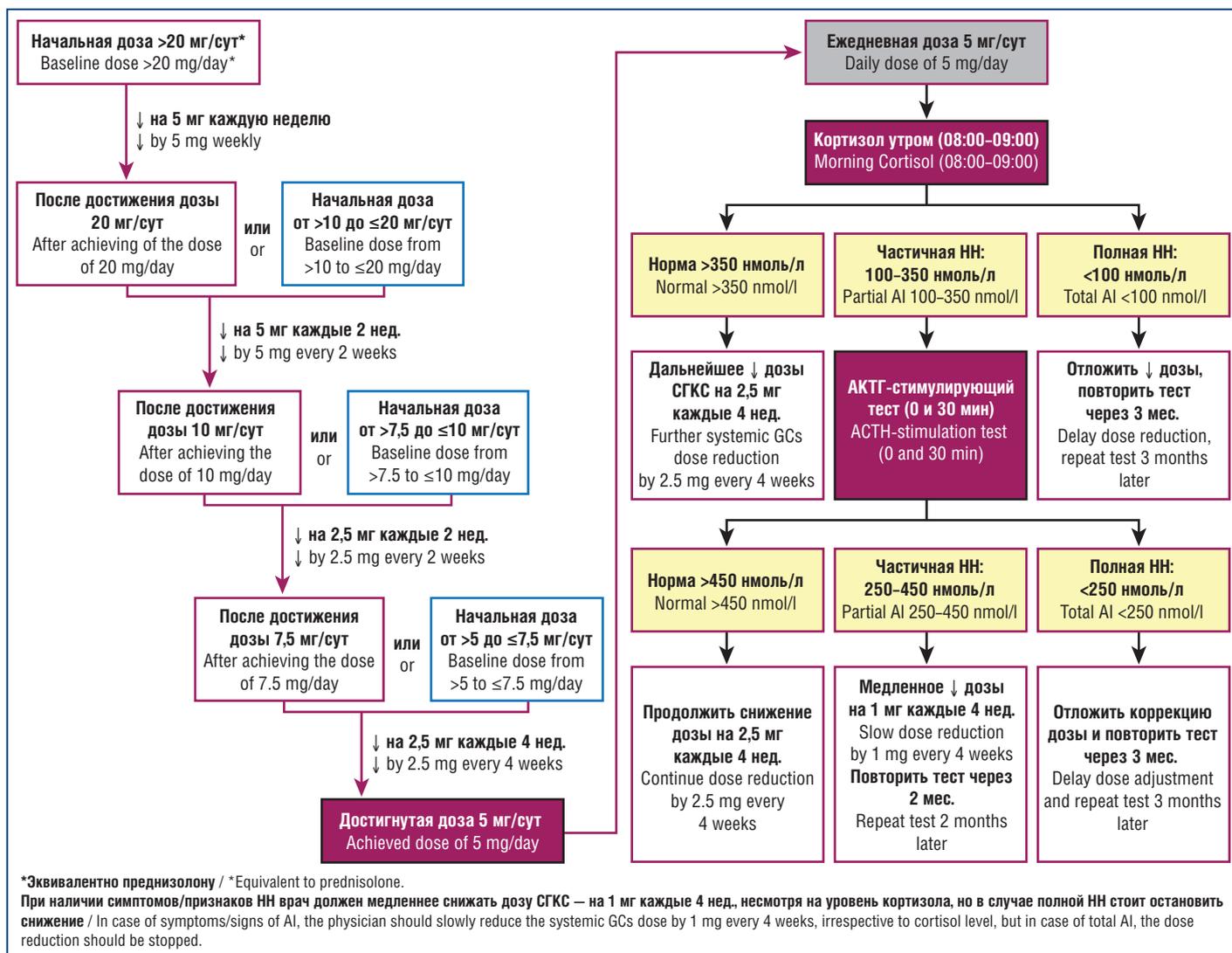


Рис. 1. Алгоритм снижения дозы СГКС и оценки функции надпочечников в исследовании PONENTE.

АКТГ — адренкортикотропный гормон; НН — надпочечниковая недостаточность; ↓ — снижение

Fig. 1. Algorithm for the systemic GCs dose reduction and adrenal function assessment in the PONENTE clinical study.

ACTH — adrenocorticotropic hormone; AI — adrenal insufficiency; ↓ — decrease

и через 30 мин повторно исследовали уровень кортизола. Уровень кортизола >450 нмоль/л позволял рекомендовать дальнейшее снижение дозы СГКС на 2,5 мг каждые 4 нед. При уровне кортизола <250 нмоль/л снижение дозы СГКС не проводили, повторный анализ выполняли через 3 мес. Если концентрация кортизола была в диапазоне 250–450 нмоль/л, проводили медленное снижение дозы на 1 мг каждые 4 нед.; повторный тест выполняли через 2 мес.

Первичными конечными точками в исследовании PONENTE были процент пациентов, прекративших ежедневное применение СГКС в течение не менее 4 нед., и процент пациентов, достигших отмены приема преднизолона или снижения дозы до ≤5 мг/сут в течение не менее 4 нед. (если причиной отказа от дальнейшего снижения была НН). Прием СГКС прекратили 376 (62,88%; 95% ДИ 58,86–66,76) из 598 пациентов, 490 (81,94%; 95% ДИ 78,62–84,94) пациентов прекратили прием или достигли дозы ≤5 мг/сут (в случае НН) [20]. Анализ подгрупп показал, что снижение дозы было достигнуто независимо от исходного количества эозинофилов, базовой дозы СГКС или продолжительности лечения ОГКС. Бенрализумаб был эффективен у пациентов, принимавших ОГКС, в том числе со средним уровнем эозинофилии (≥150 клеток/мкл). Недостаточность функции надпочечников была выявлена у 321 (60%) из 533 пациентов при первом обследовании и у 205 (38%) через 2–3 мес. исследования. У большинства — 448 (75%) — пациентов не было обострений БА в период снижения дозы СГКС [20].

Данные проведенных РКИ подтверждают многочисленные публикации исследований реальной клинической практики [21–23]. В Городском пульмонологическом центре на базе ГБУЗ «Введенская городская клиническая больница» (Санкт-Петербург, Россия) также активно используются генно-инженерные биологические ЛС для лечения пациентов с ТБА, в том числе и бенрализумаб, неоднократно подтвердивший свою эффективность в достижении контроля БА, уменьшении числа обострений, улучшении ФВД и снижении дозы СГКС. Ниже приводится клиническое наблюдение больной ТБА, получавшей терапию бенрализумабом.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная С., 48 лет, 18.04.2021 была доставлена в стационар каретой скорой медицинской помощи с диагнозом: бронхиальная астма, обострение. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на одышку в покое, малопродуктивный кашель, приступы затрудненного дыхания до 8–10 раз в день, которые купировались ингаляцией двух доз комбинированного препарата ипратропия бромид/фенотерол. Ухудшение состояния отмечалось в течение последних 5 дней.

По результатам объективного осмотра у пациентки выявлена тахикардия (ЧСС 110 в минуту), увеличение частоты дыхания (ЧДД 28 в минуту), снижение сатурации (SpO₂ 92–93%), сухие свистящие хрипы над всей поверхностью легких. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. Оценка по опроснику контроля симптомов астмы ACQ-5 составила 1,9 балла.

Диагноз БА был установлен в 2000 г. Начиная с 2016 г. пациентка стала отмечать частые обострения заболевания, требующие стационарного лечения до 4–5 раз в год. Во время госпитализаций больная получала терапию ГКС в течение 10–14 дней (дексаметазон в дозе 16 мг с постепенным снижением дозировки), ингаляционную те-

рапию (будесонид 4 г/сут, ипратропия бромид/фенотерол по потребности). При обострениях, не требующих госпитализаций (2–3 р/год), проходила короткие (7–10 дней) курсы терапии преднизолоном в дозе 30 мг/сут с постепенным снижением дозировки. С 2018 г. пациентка получала: комбинированное ЛС салметерол/флутиказон 50/500 мкг по 2 вдоха в сутки, тиотропия бромид 2,5 мкг по 2 вдоха в сутки, ипратропия бромид/фенотерол по потребности, преднизолон 10 мг/сут.

Пациентка никогда не курила. В анамнезе имела аллергическую реакцию на новокаин в виде отека Квинке. Работала менеджером, наличие профессиональных вредностей отрицала. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит, полипозный риносинусит, по поводу которого дважды проводилась полипотомия (в 1991 и 2015 гг.).

В клиническом анализе крови при поступлении в стационар обращала на себя внимание эозинофилия (814 клеток/мкл). В биохимическом анализе крови отмечалось незначительное повышение концентрации СРБ (6,75 мг/л). Содержание IgE не превышало нормальных значений (96 кЕ/л). Рентгенологическое обследование органов грудной клетки выявило повышение прозрачности легочной ткани. Спирометрия с бронхолитической пробой, выполненная при поступлении в стационар, выявила резкое снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (35,34%) и проходимости дыхательных путей (ОФВ₁ 21,18%; ОФВ₁/ФЖЕЛ 59,59%). Бронходилатационная проба отрицательная (прирост ОФВ₁ +2,3%).

При поступлении был поставлен диагноз: ТБА, персистирующее течение, неаллергическая эозинофильная форма, неконтролируемая.

Пациентке были назначены ГКС внутривенно в течение 10 дней (дексаметазон 16 мг/сут с постепенным снижением дозы), эуфиллин, ингаляционная терапия (будесонид 4 г/сут, ипратропия бромид/фенотерол). На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде исчезновения приступов затрудненного дыхания, уменьшения потребности в скорпомощных препаратах (1 раз в 2 дня на фоне лечения), снижения баллов ACQ-5 (до 1,5), улучшения показателей ФВД (ОФВ₁ 66,31%, нормализации SpO₂ (97%).

Пациентка была выписана через 12 дней, после купирования обострения БА, с диагнозом: ТБА, персистирующее течение, неаллергическая эозинофильная форма, частично контролируемая. Рекомендовано: ингаляционная терапия (салметерол/флутиказон 50/500 мкг по 1 вдоху 2 р/сут, тиотропия бромид 2,5 мкг по 2 вдоха 1 р/сут), преднизолон 10 мг/сут и бенрализумаб 30 мг подкожно каждые 4 нед. (первые 3 инъекции), в последующем 30 мг подкожно каждые 8 нед.

Терапия бенрализумабом была инициирована с июля 2021 г. Препарат вводился в виде инъекций в условиях дневного стационара. НЯ не отмечались. Через 1 мес. у пациентки выявлено: уменьшение содержания эозинофилов в клиническом анализе крови до 35 клеток/мкл; улучшение контроля БА по опроснику ACQ-5 (снижение до 0,95 балла); увеличение ОФВ₁ до 77,52% по данным спирометрии. К моменту проведения 3-й инъекции препарата (сентябрь 2021 г.) был достигнут контроль над заболеванием (0,48 балла по ACQ-5) (рис. 2) и рекомендовано снижение текущей дозы СГКС (преднизолон 10 мг/сут) на 2,5 мг.

В течение двух последующих недель помимо базисной терапии БА пациентка получала преднизолон 7,5 мг/сут. Снижение ГКС не вызывало ухудшения клинической сим-

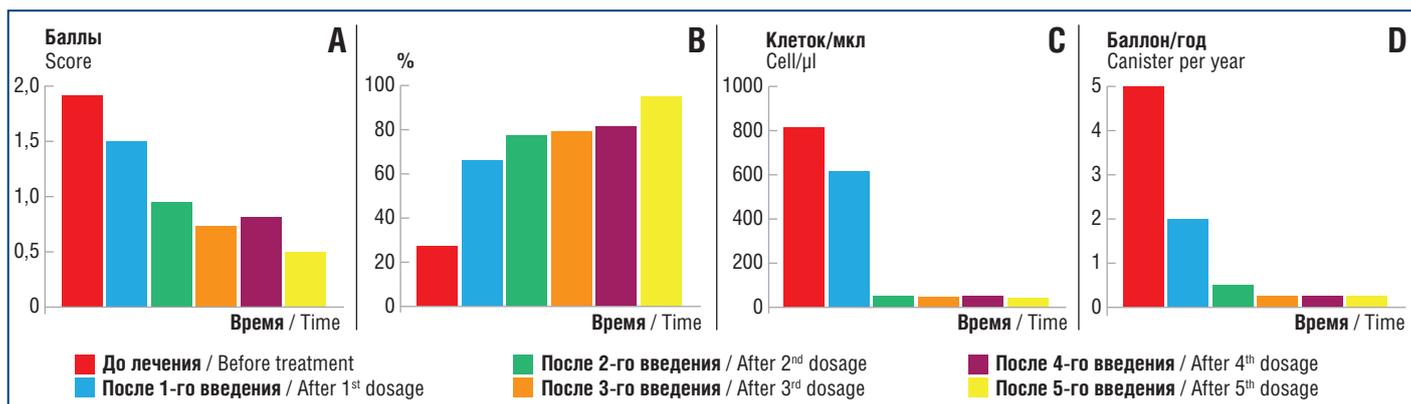


Рис. 2. Динамика клинико-функциональных показателей на фоне терапии бенрализумабом.

A — оценка по опроснику ACQ-5, B — ОФВ₁, C — количество эозинофилов в крови, D — потребность в скорпомощных препаратах

Fig. 2. Changes in clinical and functional parameters during benralizumab therapy.

A — ACQ-5 questionnaire score, B — FEV₁, C — eosinophil blood count, D — the need for emergency medications

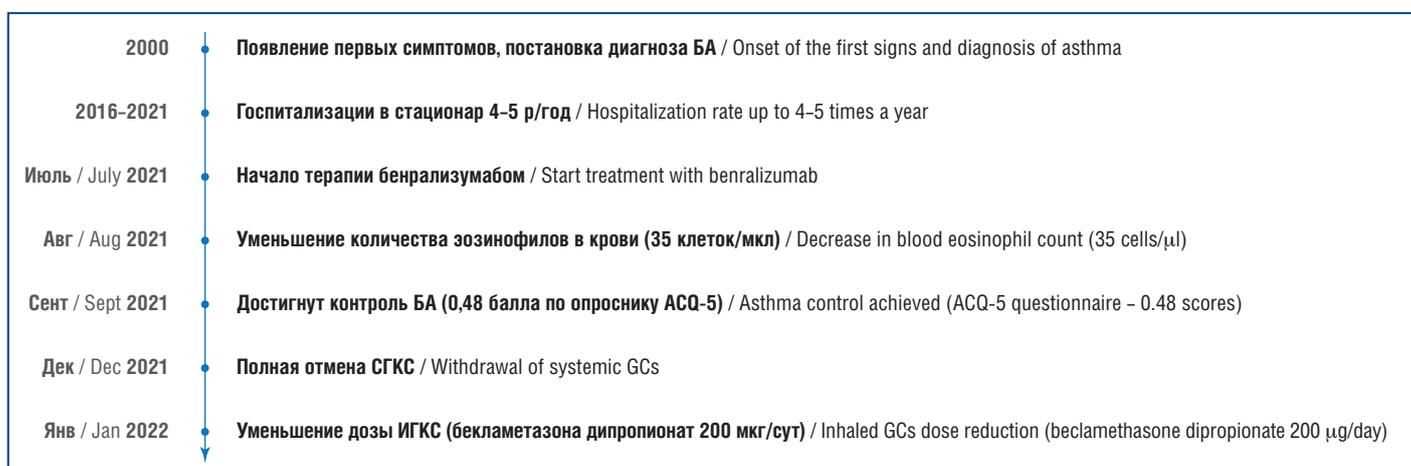


Рис. 3. Этапы клинического наблюдения пациентки с ТБА

Fig. 3. Clinical observation timeline of the patient with severe asthma

птоматики, и через 2 нед. больной было рекомендовано уменьшить дозировку преднизолона до 5 мг/сут. Дальнейшее снижение дозы СГКС также не отразилось на контроле БА. Через 1 мес. был выполнен анализ крови на кортизол с целью решения вопроса о дальнейшей тактике снижения дозы СГКС. Содержание кортизола составило 320 нмоль/л, что свидетельствовало о наличии у больной частичной НН. Был проведен АКТГ-стимулирующий тест. Уровень кортизола в крови через 30 мин после инъекции АКТГ составил 450 нмоль/л. Было принято решение о продолжении снижения дозы СГКС на 2,5 мг каждые 4 нед. Через 2 мес. пациентке удалось полностью отказаться от приема преднизолона в соответствии с регламентированными сроками. Через 2 нед. после отмены СГКС была проведена 5-я инъекция бенрализумаба. Оценка по опроснику ACQ-5 — 0,5 балла — свидетельствовала о полном контроле над заболеванием; показатели вентиляционной функции легких достигли нормальных значений (ОФВ₁ 95%). За 6 мес. после начала биологической терапии не отмечалось ни одного обострения БА; пациентка переведена на терапию комбинацией бекламетазона дипропионат/формотерол 100/6 мкг по 2 ингаляции в сутки. Основные этапы клинического наблюдения приведены на рис. 3.

В описанном клиническом наблюдении у пациентки был высокий исходный уровень эозинофилов периферической крови, однако необходимо отметить, что,

по данным исследований, бенрализумаб демонстрирует свою эффективность при уровне эозинофилов начиная от 150 клеток/мкл [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ТБА бенрализумаб улучшает контроль заболевания, показатели вентиляционной функции легких, снижает потребность в короткодействующих бронхолитиках, уменьшает количество эпизодов обострения заболевания. Бенрализумаб демонстрирует высокий уровень безопасности, сопоставимый с плацебо.

Результаты РКИ подтверждаются данными реальной клинической практики: использование бенрализумаба способствует отмене СГКС у пациентов с ТБА, что позволяет предотвратить развитие НЯ, обусловленных длительной терапией СГКС, при сохранении контроля заболевания.

Представленное клиническое наблюдение больной ТБА, получавшей терапию бенрализумабом, подтверждает результаты ранее проведенных многоцентровых РКИ.

Литература / References

1. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2 (дата обращения: 25.05.2022).

[The clinical guidelines "Bronchial asthma". Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359_2 (access date: 25.05.2022) (in Russ.).]

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2022). 2022. (Electronic resource.) URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (access date: 25.05.2022).
- Broder M.S., Raimundo K., Ngai K.M. et al. Cost and health care utilization in patients with asthma and high oral corticosteroid use. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(5):638–639. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.023.
- Phipatanakul W., Mauger D.T., Sorkness R.L. et al. Effects of Age and Disease Severity on Systemic Corticosteroid Responses in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(11):1439–1448. DOI: 10.1164/rccm.201607-1453OC.
- Shaw D.E., Sousa A.R., Fowler S.J. et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1308–1321. DOI: 10.1183/13993003.00779-2015.
- Sweeney J., Brightling C.E., Menzies-Gow A. et al. Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2012;67(8):754–756. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201869.
- Rice J.B., White A.G., Scarpati L.M. et al. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017;39(11):2216–2229. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011.
- Price D.B., Trudo F., Voorham J. et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193–204. DOI: 10.2147/JAA.S176026.
- Voorham J., Xu X., Price D.B. et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy.* 2019;74(2):273–283. DOI: 10.1111/all.13556.
- Ненашева Н.М. Биологическая терапия тяжелой астмы: новые цели и новые возможности лечения. *Медицинский совет.* 2019;(15):50–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.
- [Nenasheva N.M. Biological treatment of severe asthma: new objectives and new treatment options. *Meditinskiy sovet=Medical Council.* 2019;(15):50–61 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2019-15-50-61.
- Pavord I.D. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(1):143–149. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
- Tan L.D., Bratt J.M., Godor D. et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2016;9:71–81. DOI: 10.2147/JAA.S78049.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10056):2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Goldman M., Hirsch I., Zangrilli J.G. et al. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(9):1605–1613. DOI: 10.1080/03007995.2017.1347091.
- Busse W.W., Bleecker E.R., FitzGerald J.M. et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(1):46–59. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5.
- Korn S., Bourdin A., Chupp G. et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4381–4392.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.07.058.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoA1703501.
- Menzies-Gow A., Corren J., Bel E.H. et al. Corticosteroid tapering with benralizumab treatment for eosinophilic asthma: PONENTE Trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(3):00009–2019. DOI: 10.1183/23120541.00009-2019.
- Menzies-Gow A., Gurnell M., Heaney L.G. et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(1):47–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00352-0.

- Pelaia C., Busceti M.T., Vatrella A. et al. Real-life rapidity of benralizumab effects in patients with severe allergic eosinophilic asthma: Assessment of blood eosinophils, symptom control, lung function and oral corticosteroid intake after the first drug dose. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019;58:101830. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.101830.
- Renner A., Marth K., Patocka K. et al. Benralizumab rapidly improves asthma control in Austrian real-life severe eosinophilic asthmatics. *Allergy.* 2020;75:3272–3275. DOI: 10.1111/all.14441.
- Kavanagh J.E., Hearn A.P., Dhariwal J. et al. Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2021;159(2):496–506. DOI: 10.1016/j.chest.2020.08.2083.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Титова Ольга Николаевна — д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Кузубова Наталия Анатольевна — д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Склярора Дарья Борисовна — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12; ORCID iD 0000-0001-7052-6903.

Контактная информация: Кузубова Наталия Анатольевна, e-mail: kuzubova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.07.2022.

Поступила после рецензирования 27.07.2022.

Принята в печать 19.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga N. Titova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 12, Roentgen str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4678-3904.

Natalia A. Kuzubova — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Science of the Research Institute of Pulmonology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1166-9717.

Daria B. Sklyarova — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Research Institute of Pulmonology of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7052-6903.

Contact information: Natalia A. Kuzubova, e-mail: kuzubova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 04.07.2022.

Revised 27.07.2022.

Accepted 19.08.2022.

ФАЗЕНРА — препарат, снижающий эозинофильное воспаление у пациентов с эозинофильной ТБА уже в 1-й день терапии, позволяющий отказаться от приема сГКС и не иметь обострений ко второму и последующим годам терапии при отсутствии новых сигналов по безопасности^{1-4*}

Фазенра
(бенрализумаб) 30 мг, раствор для подкожного введения

- **НОЛЬ** обострений у не менее **75%** пациентов ежегодно (в течение 5 лет терапии)^{1-2**}
- **НОЛЬ** системных ГКС у **62%** пациентов^{2#}
- **НОЛЬ** новых сообщений о проблемах безопасности** за **5-летний** период терапии на фоне устойчивого снижения частоты обострений^{1^~}

С ПРИЦЕЛОМ
НА НОЛЬ

ФАЗЕНРА — единственный биологический препарат В ФОРМЕ ШПРИЦ-РУЧКИ для лечения эозинофильной ТБА, обеспечивающий свободу выбора его применения как в медицинском учреждении, так и самостоятельно пациентом^{4,5}

ФАЗЕНРА (бенрализумаб 30 мг). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА. Регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021). Торговое наименование: Фазенра. Международное непатентованное наименование: бенрализумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Состав: Один шприц/одна шприц-ручка содержит действующее вещество: бенрализумаб 30 мг. Вспомогательные вещества: L-гистидин 1,4 мг, L-гистидина гидрохлорид моногидрат 2,3 мг, 6-о-трет-бутилпиридин 95 мг, полисорбат 20 (растворительного происхождения) 0,06 мг, вода для инъекций приблизительно 910 мг. Показания к применению: Тяжелая бронхиальная астма с эозинофильным фенотипом у взрослых пациентов в качестве дополнительной поддерживающей терапии. Противопоказания. Повышенная чувствительность к бенрализумабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата. Детский возраст до 18 лет. С осторожностью: беременность и период грудного вскармливания, пациенты с повышенным риском развития грибковых инфекций. Способ применения и дозы: для подкожного введения. Препарат Фазенра в шприце предназначен для применения медицинскими работниками. Препарат Фазенра в шприц-ручке предназначен для применения медицинскими работниками, пациентами и лицами, осуществляющими уход за пациентами. Рекомендуемая доза препарата Фазенра составляет 30 мг. Препарат необходимо вводить один раз в 4 недели (первые 3 инъекции) и затем один раз в 8 недель. Если инъекция препарата пропущена в запланированное время, следует ее выполнить как можно быстрее; двойная доза в связи с пропуском препарата не может быть назначена. Применение у особых групп пациентов: безопасность и эффективность бенрализумаба у пациентов младше 18 лет не были установлены. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушением функции почек и печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: В клинических исследованиях с участием пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и эозинофильным фенотипом наиболее часто отмечаемыми побочными реакциями были головная боль и фарингит. В placebo-контролируемых исследованиях реакции в месте введения (такие как боль, эритема, кожный зуд, папула) имели место у 2,2% пациентов, получавших бенрализумаб в рекомендованной дозе, и у 1,9% пациентов в группе placebo. Побочные реакции сгруппированы по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неучтенной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). В двух placebo-контролируемых исследованиях 3 фазы у пациентов, получающих бенрализумаб 30 мг однократно каждые 4 недели (первые три дозы), а затем каждые 8 недель получен следующий перечень побочных эффектов: головная боль (часто), фарингит (часто), лихорадка и реакция в месте введения (часто), реакция гиперчувствительности (часто). Полный перечень побочных действий читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021). Особые указания: препарат Фазенра не предназначен для лечения обострения бронхиальной астмы. После начала применения препарата Фазенра не следует резко отменять пероральные глюкокортикостероиды. Реакции гиперчувствительности: после введения препарата Фазенра отмечались реакции гиперчувствительности (такие как анафилаксия, ангионевротический отек, крапивница, папулезная крапивница, кожная сыпь). Эти реакции обычно могут развиваться в течение нескольких часов после введения препарата Фазенра, однако, в некоторых случаях реакции развивались позже (спустя несколько дней). При симптомах реакции гиперчувствительности пациенту следует прекратить применение препарата Фазенра. Паразитарные инвазии (гельминтозы): пациенты с гельминтозами были исключены из клинических исследований. Вероятность изменения реакции организма на гельминтоз при введении препарата Фазенра не установлена. Перед началом применения препарата Фазенра необходимо провести лечение ранее выявленного гельминтоза. Если паразитарная инвазия развилась на фоне применения препарата Фазенра, и пациент не отвечает на применение противопаразитарных средств, необходимо прекратить лечение препаратом Фазенра до разрешения паразитарной инвазии. Иммуногенность: антитела к исследуемому препарату были обнаружены у 107 из 809 (13%) пациентов, получавших препарат Фазенра по рекомендованной схеме в течение 48 и 56 недель. У большинства пациентов с наличием антител были выявлены нейтрализующие антитела. Данные о наличии связи между образованием антител к препарату и эффективностью и безопасностью препарата не получено. На протяжении второго года лечения этих пациентов в placebo-контролируемых исследованиях 3 фазы еще у 18 из 510 (4%) были выявлены антитела к бенрализумабу, появившиеся на фоне терапии. Условия хранения: при температуре от 2 до 8°C. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра, регистрационный номер: ЛП-005492 от 25.04.2019 (дата переоформления 10.08.2021).

ГКС — глюкокортикостероиды, сГКС — системные глюкокортикостероиды; ТБА — тяжелая бронхиальная астма

* Новое сообщение о проблемах безопасности (или сигнал по безопасности) лекарственного средства (ЛС) - впервые зарегистрированная информация, которая предполагает наличие новой потенциальной причинно-следственной связи между воздействием ЛС (в данном случае бенрализумаба) и нежелательным явлением (НЯ) или совокупностью взаимосвязанных НЯ, незарегистрированных ранее. ** Исследование BORA: были включены пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 клеток/мкл (N=1946). Исследование ROMEITE: пациенты получали терапию высокими дозами ИГКС ДДА в течение ≥ 6 месяцев, в течение длительного периода принимали сГКС (≥ 5 мг эквивалентно преднизолону) более 3-х месяцев и минимальная доза не изменялась более 4-х недель до включения в исследование. Исходное значение эозинофилов было ≥ 150 клеток/мкл в период включения, либо зафиксированный уровень в диапазоне ≥ 300 клеток/мкл за период 12 месяцев до включения. -Исследование MELTEM: Включены пациенты, завершившие исследование BORA. Расширенный период наблюдения и оценки профиля безопасности - 3 года. ^ Отсутствие в исследовании MELTEM зафиксированных отличных от популяционных либо зафиксированных в опорных исследованиях дополнительных нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений из-за которых пришлось прервать лечение. Пациенты с уровнем эозинофилов ≥ 300 кл/мкл (n=306).

1. Korn S, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Dec; 9(12):4381-4392.e4. 2. Menzies-Gow A, et al. Poster presented at: AAAAI Annual Virtual Meeting; February 26-March 1, 2021. Poster L45. 3. Laviollette M, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132:1086-1096. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фазенра (бенрализумаб 30 мг), с учетом изменений № 1. Регистрационное удостоверение ЛП-005492 от 25.04.2019 (переоформлено 10.08.2021). 5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] <https://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения: 10.01.2022).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата ФАЗЕНРА!

AstraZeneca

000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.1.
Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
Номер одобрения: Fazenra RU-12989. Дата одобрения: 21/03/2022. Дата истечения: 21/03/2024. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403

Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей

Н.Е. Кузнецова^{1,2}, И.М. Вешкурцева^{1,2}, Т.Б. Кузнецова³¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия²ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», Тюмень, Россия³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность отогенного тромбоза церебральных синусов (церебральный венозный тромбоз, ЦВТ) у детей по данным детского ЛОР-отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ медицинской документации детей с острым гнойным средним отитом, обострением хронического гнойного среднего отита, мастоидитом и экстра- и интракраниальными осложнениями. Все дети находились на стационарном лечении с 2009 по 2019 г. Изучены возрастные и гендерные особенности детей с отогенными осложнениями, особенности клинического, лабораторного, микробиологического, рентгенологического обследования, распространенность отогенных ЦВТ среди всех форм отогенных осложнений у детей.

Результаты исследования: за исследуемый период было пролечено 6123 пациента с гнойно-воспалительной патологией уха. Отогенные осложнения верифицированы у 135 детей (средний возраст $5,99 \pm 0,34$ года), отогенный ЦВТ выявили у 17 (12,6%). Родителями проводилось бесконтрольное лечение у 3 (17,6%) детей, под контролем педиатра — у 6 (35,3%), под контролем оториноларинголога — у 8 (47%). Во всех случаях из анамнеза выяснено отсутствие лабораторной, рентгенологической диагностики на этапе лечения и контроля выздоровления пациента с острым средним отитом в амбулаторных условиях. При поступлении жалобы на боль в ухе предъявляли 17 (100%) пациентов, жалобы на головную боль — 14 (82,3%), гноетечение из уха отметили 4 (23,5%). Припухлость, пастозность, умеренная гиперемия кожи по заднему краю сосцевидного отростка были зарегистрированы у 5 (29,4%) детей, гиперемия кожи, выраженная болезненность при пальпации верхушки сосцевидного отростка — у 3 (17,6%). Обследование и лечение детей проводили с применением междисциплинарного подхода. КТ и МРТ с контрастом были выполнены при подозрении на внутричерепное осложнение и тромбоз. Отмечали различные варианты дефектов прохождения контраста в сигмовидном синусе. Всем детям выполнили экстренные хирургические вмешательства, назначали антибактериальную и антикоагулянтную терапию. Все пациенты были выписаны с выздоровлением, при проведении контрольной КТ выявили полную реканализацию церебральных сосудов.

Выводы: частота отогенного ЦВТ составила 12,6% от всех форм отогенных осложнений. Несвоевременное обращение к врачу по поводу отита, бесконтрольное самостоятельное лечение, недостаточная осторожность врача амбулаторного звена были наиболее частыми причинами развития отогенного ЦВТ. Междисциплинарный подход позволяет снизить риск развития септических осложнений, неблагоприятных исходов и добиться полного выздоровления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тромбоз церебрального венозного синуса, отогенные осложнения, острый средний отит, хронический средний отит, антромастоидотомия, миринготомия, междисциплинарный подход.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузнецова Н.Е., Вешкурцева И.М., Кузнецова Т.Б. Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2022;6(7):399–403. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403.

Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis

N.E. Kuznetsova^{1,2}, I.M. Veshkurtseva^{1,2}, T.B. Kuznetsova³¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation²Regional Clinical Hospital, Tyumen, Russian Federation³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the incidence of pediatric otogenic cerebral sinus thrombosis according to the data of the Pediatric Department of the ENT Diseases (Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen).

Patients and Methods: a retrospective analysis of medical records of children with acute otitis media, exacerbation of chronic otitis media, mastoiditis and extra- and intracranial complications was conducted. All children were hospitalized from 2009 to 2019. The following indicators were studied: age and gender characteristics of children with otogenic complications; the parameters of clinical, laboratory, microbiological, X-ray imaging, and the prevalence of pediatric otogenic cerebral sinus thrombosis among all forms of otogenic complications.

Results: during the study period, 6123 patients with purulent-inflammatory pathology of the ear were treated. Otogenic complications were verified in 135 children (mean age 5.99 ± 0.34 years), otogenic cerebral venous sinus thrombosis was detected in 17 (12.6%) patients. Parents independently conducted the treatment for 3 (17.6%) children, treatment under the pediatrician supervision was carried out for 6 (35.3%) children, under the otorhinolaryngologist supervision — for 8 (47%) children. In all cases, the anamnesis presented the absence of laboratory and X-ray diagnostics at the stage of treatment and control of the AOM recovery in outpatient conditions. Upon admission, 17 (100%) patients had complaints about the ear pain, 14 (82.3%) patients complained about the headache, and 4 (23.5%) patients noted the purulent discharge from the ear. Swelling, pitting edema, moderate hyperemia along the posterior edge of the mastoid process were recorded in 5 (29.4%) children, hyperemia, significant tenderness on palpation of the mastoid process tip — in 3 (17.6%) children. The examination and treatment of children was conducted using an interdisciplinary approach. CT and MRI with contrast were performed for

suspected intracranial complication and thrombosis. Various types of defects in sigmoid sinus passage of contrast. All children underwent emergency surgical interventions and were prescribed with antibacterial and anticoagulant therapy. All patients were discharged recovered, and the control CT revealed complete recanalization of cerebral vessels.

Conclusions: the incidence of otogenic cerebral venous sinus thrombosis was 12.6% of all forms of otogenic complications. Untimely visit to a doctor for otitis media, uncontrolled self-treatment, insufficient alertness of an outpatient doctor were the most common causes of otogenic cerebral venous sinus thrombosis. An interdisciplinary approach allows to reduce the risk of septic complications, adverse outcomes and achieve complete recovery.

KEYWORDS: cerebral venous sinus thrombosis, otogenic complications, acute otitis media, chronic otitis media, antromastoidotomy, myringotomy, interdisciplinary approach.

FOR CITATION: Kuznetsova N.E., Veshkurtseva I.M., Kuznetsova T.B. Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):399–403 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-399-403.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз церебральных венозных синусов (церебральный венозный тромбоз, ЦВТ) является редким заболеванием, которое, в отличие от артериального тромбоза, чаще встречается у лиц молодого возраста и детей, составляет менее 1% всех случаев инсульта. Частота ЦВТ составляет 0,07–0,14 случая на 10 тыс. в общей популяции, частота посттромботического синдрома — 12,4%, а повторный тромбоз возникает в 8,1% случаев. Ежегодная заболеваемость ЦВТ у взрослых составляет 3–4 случая на 1 млн населения, а у детей и новорожденных — 7 случаев на 1 млн детского населения [1, 2]. При ЦВТ летальность составляет у взрослых пациентов от 8% до 25%, у детей — 5%. Отогенный ЦВТ развивается в результате распространения инфекции из полостей среднего уха при острых и обострении хронических гнойных средних отитов на сигмовидный, поперечный синус и внутреннюю яремную вену. Результатом поступления в сосудистое русло микроорганизмов или инфицированных эмболов является такое грозное осложнение, как отогенный сепсис. Развитие пиемии и занос гнойных эмболов через правое сердце в легочные артерии и легкие приводит к возникновению в них множественных абсцессов. Отогенный ЦВТ занимает 3-е место после наружного пахименингита и отогенного гнойного менингита среди отогенных внутричерепных осложнений [3]. В связи с этим остро стоит вопрос своевременной диагностики у детей, анализа причин и провоцирующих факторов, особенно у пациентов с генетически детерминированной тромбофилией [4, 5]. Учитывая сохранение угрозы развития отогенных ЦВТ у детей, мы провели собственный анализ распространенности данной патологии.

Цель исследования: изучить распространенность отогенных ЦВТ у детей по данным детского ЛОР-отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (медицинская карта стационарного больного) детей с острым гнойным средним отитом, обострением хронического гнойного среднего отита, мастоидитом и экстра- и интракраниальными осложнениями. Все дети находились на стационарном лечении в период с 2009 по 2019 г. Изучены возрастные и гендерные особенности детей с отогенными осложнениями, особенности клинического, лабораторного, микробиологического, рентгенологического обследования, изучена распространенность отогенных ЦВТ среди всех форм отогенных осложнений у детей. Полученные результаты были обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007. Использованы методы описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего за исследуемый период в отделении детской оториноларингологии было пролечено 19 017 пациентов. Пациентов с гнойно-воспалительной патологией уха (острый и хронический гнойный средний отит) было 6123 (32,2%), из них отогенные осложнения верифицированы у 135 детей, что составляет 0,7% от всех пролеченных детей и 2,2% от детей с гнойно-воспалительной патологией уха.

При анализе гендерных различий у детей с отогенными осложнениями выявили, что осложнения у мальчиков наблюдались чаще, чем у девочек (70 (52%) против 65 (48%)).

Средний возраст детей с отогенными осложнениями составил $5,99 \pm 0,34$ года, в основном это были дети в возрасте от 1 года до 7 лет (93 (68,9%)). Отогенные осложнения также наблюдали у 12 (8,8%) детей до 1 года, у 20 (14,8%) детей 8–12 лет, у 10 (7,4%) детей старше 12 лет.

Структура отогенных осложнений представлена на рисунке 1. Отогенный ЦВТ выявили у 17 (12,6%) из 135 пациентов.

Все дети с отогенными осложнениями разделены на 2 группы: 1-я — с экстракраниальными (90 (66,7%)), 2-я — с интракраниальными (45 (33,3%)). В 1-й группе (n=90) экстракраниальные осложнения были представлены острым гнойным средним отитом, осложненным мастоидитом с субпериостальным абсцессом у 70 (77,8%) детей, периферическим парезом лицевого нерва у 20 (22,2%) детей. Во 2-й группе (n=45) интракраниальные осложнения были представлены у 19 (42,2%) пациентов отогенным абсцессом головного мозга, у 17 (37,8%) — ЦВТ, у 9 (20,0%) — вторичным отогенным гнойным менингитом.

При поступлении из анамнеза детей с отогенным ЦВТ было выяснено, что впервые острый средний отит (ОСО) в возрасте 1 года перенесли 5 (29,4%) пациентов, в возрасте 2 лет — 10 (58,8%), в возрасте 4 лет — 2 (11,8%).

Жалобы на боль в ухе однократно были у 14 (82,4%) пациентов, повторно — только у 3 (17,6%). Жалобы на головную боль, плохой аппетит, снижение слуха при рецидивах ОСО наблюдались у 12 (70,5%) пациентов. Эпизоды длительного субфебрилитета до 2 мес. зарегистрировали у 3 (17,6%) пациентов. Длительность заболевания варьировала от 3 до 10 сут.

Все дети получали лечение ОСО с болевым синдромом, который купировался после курсов системной антибактериальной и местной терапии, в дальнейшем эпизоды отита зачастую протекали бессимптомно и без боли. Родителями проводилось бесконтрольное лечение уха у 3 (17,6%) детей, под контролем врача-педиатра — у 6 (35,3%), под контролем врача-оториноларинголога — у 8 (47%). Во всех 17 (100%) случаях из анамнеза выяснено отсутствие лабораторной, рентгенологической диагностики на этапах лечения и контроля выздоровления пациентов с ОСО в амбулаторных условиях.

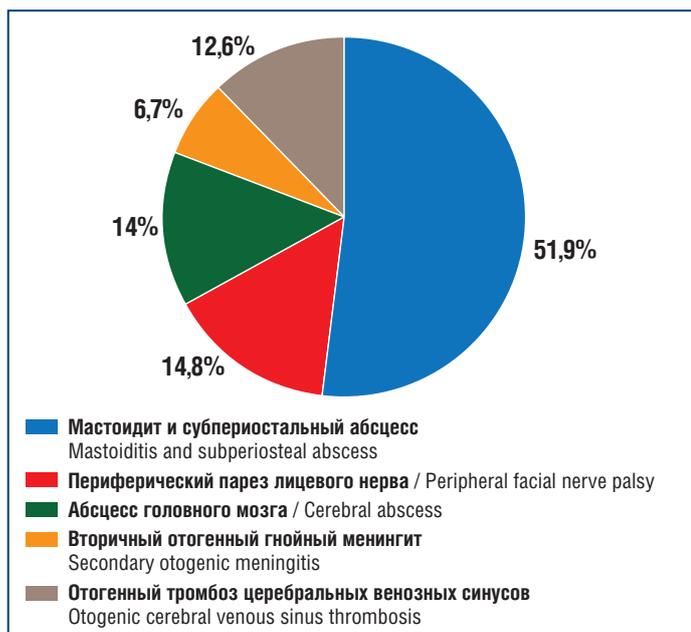


Рис. 1. Структура отогенных осложнений у детей (n=135)

Fig. 1. Structure of pediatric otogenic complications (n=135)

Жалобы при поступлении в приемное отделение детского стационара ОКБ № 2 на боль в ухе предъявляли 17 (100%) пациентов, жалобы на головную боль были у 14 (82,3%), гноетечение из уха отметили 4 (23,5%). Припухлость, пастозность, умеренная гиперемия кожи мягких тканей в заушной области по заднему краю сосцевидного отростка были зарегистрированы у 5 (29,4%) детей, гиперемия кожи, выраженная болезненность при пальпации верхушки сосцевидного отростка — у 3 (17,6%). Повышение температуры тела до 38,0 °C отметили у 6 (35,3%) детей, субфебрильную температуру (37,6 °C) — у 5 (29,4%), температура 36,0 °C была зафиксирована у 6 (35,3%).

Все дети осмотрены оториноларингологом, педиатром, неврологом, нейрохирургом, анестезиологом, офтальмологом, клиническим фармакологом. КТ и МРТ с контрастом были выполнены на этапе диагностики при подозрении на внутричерепное осложнение и тромбоз. Всем детям с острым мастоидитом и отогенными осложнениями выполнено хирургическое вмешательство по экстренным показаниям.

По результатам лабораторных методов исследования при отогенных ЦВТ у детей с острым гнойным отитом, мастоидитом отмечали колебание показателей гемограммы от незначительного лейкоцитоза ($11-15 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопении (от $4,5 \times 10^9/\text{л}$) до гиперлейкоцитоза ($60 \times 10^9/\text{л}$). Также выявляли повышение СОЭ до 90 мм/ч, гипохромную анемию (гемоглобин 109 г/л, эритроциты $3,94 \times 10^{12}/\text{л}$), повышение уровня тромбоцитов от $216 \times 10^9/\text{л}$ до $1000 \times 10^9/\text{л}$. Уровень фибриногена варьировал от 2000 до 7500 мг/л.

При проведении отоскопии было выявлено гнойное отделяемое из уха у 4 (23,5%) пациентов, в остальных 13 (76,5%) случаях свободного гноя в наружном слуховом проходе не обнаружено. При отоскопии опознавательные знаки отсутствовали, барабанная перепонка на стороне воспаления была мутной, тусклой, отмечалась равномерная инфильтрация.

Компьютерная томография и МРТ с контрастом были выполнены всем детям с отогенным ЦВТ (рис. 2). Отмечали различные варианты дефектов прохождения контраста



Рис. 2. МР-венография: тромбоз правого поперечного синуса

Fig. 2. MR venography: right lateral sinus thrombosis

в сигмовидном синусе: от пристеночных от 0,5 см до нарушения прохождения контраста в проекции поперечного, сигмовидного синуса, луковицы яремной вены на протяжении до 4,2 см с сужением просвета тромботическими массами до 0,1–0,2 см.

Всем 17 (100%) детям с отогенным ЦВТ в экстренном порядке под общей анестезией и контролем микроскопа LEICA-F40 с использованием отологической дрели выполнена расширенная антростома, миригнотомия или шунтирование. В ходе оперативного лечения в 4 (23,5%) случаях выполнено вскрытие и дренирование сигмовидного и поперечного синуса. Удаление септического тромба бело-желтого цвета протяженностью 2 см было выполнено с помощью антральной ложки, из синуса получено обильное гнойное отделяемое до 5 мл. Удаление патологических некротических масс проводилось до получения частичного кровотока в поперечном синусе с последующей пластикой стенки тахокомбом. У 1 (5,9%) пациента был удален септический тромб, нисходящий из сигмовидного синуса до луковицы яремной вены, с получением обильного гноя до 10 мл. У 3 (17,6%) детей оториноларингологом совместно с нейрохирургами выполнено дренирование абсцесса мозга и сигмовидного синуса. В 2 (11,8%) случаях было выполнено вскрытие только сигмовидного синуса с удалением тромба, в остальных 7 (41,2%) случаях проведена только антростома с последующим консервативным лечением тромбоза сигмовидного синуса.

У всех детей в ходе оперативного вмешательства был взят материал из первичного очага (барабанная полость, сосцевидный отросток, сигмовидный синус) для микробиологического исследования. При анализе 35 (100%) результатов микробиологического исследования материала из первичного очага у 17 детей с отогенным ЦВТ было получено 19 положительных результатов, что составило 54,3%. Среди представителей выявленной микрофлоры лидирующие позиции занимал *Streptococcus haemolyticus* серогруппы А и анаэробная микрофлора (*Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*) — по 26,3% положительных результатов (n=5). В 15,8% (n=3) высевался *Enterococcus spp.*, относящийся к условно-патогенной микрофлоре толстого кишечника. С такой же частотой встречался *Staphylococcus spp.* — 15,8% (n=3). Третью позицию в структуре выде-

ленной микрофлоры заняла *Escherichia coli* (10,5%, n=2), являющаяся представителем порядка *Enterobacterales*, нормальной микрофлорой кишечника. *Acinetobacter baumannii*, один из представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий и один из основных этиологических факторов нозокомиальных инфекций, обнаружен в 5,3% (n=1) положительных результатов.

Все пациенты получали длительную антибактериальную терапию (до 14 дней) с использованием препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер. Назначались цефалоспорины III–IV поколений (в сочетании с метронидазолом при абсцедирующем процессе), меропенем. Антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином с последующим переходом на непрямой пероральный антикоагулянт варфарин под контролем международного нормализованного отношения.

Все дети были выписаны на 21-е сутки с выздоровлением, без неврологического дефицита. При проведении контрольной КТ височных костей, сосудов головного мозга с контрастированием через 3–6 мес. выявили полную реканализацию церебральных сосудов у всех пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании в общей группе детей с отогенными осложнениями структура осложнений и сочетания экстра- и интракраниальных осложнений согласуется с данными литературы [16]. ЦВТ представляет серьезную угрозу жизни детей. Тромбоз дурального синуса включает три синдрома: тромбоз кавернозного синуса, тромбоз латерального синуса, тромбоз верхнего сагиттального синуса [6]. Отогенный тромбоз латерального синуса (сигмовидного, поперечного, яремной вены) — редкое, но серьезное внутричерепное осложнение острого или хронического среднего отита, мастоидита [4, 7]. Он может быть результатом прямого распространения инфекции через эмиссарные вены из сосцевидного отростка височной кости, опасен развитием таких жизнеугрожающих состояний, как отек головного мозга, эмболия легочной артерии, сепсис с риском летального исхода в 5–33% случаев [8]. Факторы, способствующие развитию этого грозного заболевания, связаны прежде всего с анатомо-физиологическими особенностями строения уха, распространенностью и особенностями клинического течения заболевания у детей младшей возрастной группы. Почти 95% детей переносят хотя бы один эпизод ОСО за первые 7 лет жизни [8]. Наибольшая частота (41,1–90%) ОСО зафиксирована в возрасте до 6 мес., в 68% случаев у детей в возрасте до 2 лет наблюдается характерная клиническая картина со стороны уха, из них у 80% симптомы отмечаются в течение 1 сут. Эти факторы способствуют течению ОСО в виде стертых или латентных форм в раннем возрасте, развитию хронического воспалительного процесса, отогенных осложнений [9]. Классическая клиническая картина у детей нередко отсутствует, так как замаскирована частым приемом антибиотиков, не всегда имеет классические симптомы, такие как оталгия и гектическая температура. Неврологические симптомы, такие как головная боль, могут доминировать при отогенном тромбозе и иметь решающее значение для диагностики этого редкого состояния [3, 9].

В ряде случаев клиника ЦВТ напоминает менингит или субарахноидальное кровоизлияние [1]. Дисфунк-

ция черепных нервов может быть представлена парезом отводящего нерва, шумом в ухе, парезом лицевого нерва, парезом бульбарной группы нервов (при тромбозе яремной вены) [4, 10]. КТ и МРТ с контрастным усилением играют важную роль в диагностике и лечении этих внутричерепных осложнений [6, 10].

По данным зарубежной литературы, одни авторы считают, что из-за редкости этого состояния объем хирургического вмешательства и необходимость рутинной антикоагулянтной терапии неясны и требуют дополнительных данных для изучения [11, 12]. Другие авторы утверждают, что ранняя антибактериальная терапия [10] в сочетании с простой мастоидэктомией и применением антикоагулянтов является стандартным методом лечения [13–16]. При исследовании инфицированного тромба обычно высевается возбудитель инфекции, аналогичный возбудителю из первичного очага воспаления. Несвоевременное обращение к врачу, недостаточная настороженность и квалификация врачей амбулаторного звена, позднее хирургическое вмешательство при остром и хроническом гнойном среднем отите — наиболее частая причина ошибок при диагностике внутричерепных осложнений и неблагоприятных исходов у детей.

Выводы

1. В нашем исследовании частота отогенного ЦВТ составила 12,6% от всех форм отогенных осложнений.
2. Несвоевременное обращение к врачу по поводу отита, бесконтрольное самостоятельное лечение, недостаточная настороженность врача амбулаторного звена — наиболее частые причины развития отогенного ЦВТ и других интракраниальных осложнений.
3. Междисциплинарный подход к своевременной диагностике и лечению отогенных ЦВТ и других интракраниальных осложнений с привлечением оториноларинголога, педиатра, офтальмолога, невролога, нейрохирурга, анестезиолога, клинического фармаколога позволяет снизить риск развития тяжелых септических осложнений, неблагоприятных исходов и добиться полного выздоровления.

Литература

1. Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А. Нейрооториноларингология. СПб.: Гиппократ; 2002.
2. Constable J.D., Hajioff D. Paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a multidisciplinary approach. *J Laryngol Otol.* 2022;136(1):3–7. DOI: 10.1017/S0022215121003145.
3. Гаджимирзаев Г.А., Джамалудинов Ю.А., Гаджимирзаева Р.Г., Камалов Э.Ш. Диагностика и лечение отогенных внутричерепных осложнений. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(5):8–11. DOI: 10.17116/otorino20168158-11.
4. Папаян К.А., Шулятьева А.А., Морозова А.С. и др. Ассоциация приобретенных и врожденных тромбофилических факторов у ребенка с ишемическим инсультом. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020;1(81):72–78. DOI: 10.25555/THR.2020.1.0912.
5. Sittton M.S., Chun R. Pediatric otogenic lateral sinus thrombosis: role of anticoagulation and surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(3):428–432. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.12.025.
6. Scherer A., Jea A. Pediatric Otogenic Sigmoid Sinus Thrombosis: Case Report and Literature Reappraisal. *Glob Pediatr Health.* 2017;4:2333794X17738837. DOI: 10.1177/2333794X17738837.
7. Кузнецова Н.Е., Извин А.И., Вешкурцева И.М., Кузнецова Т.Б. Отогенные тромбозы в педиатрической практике Тюменского региона. *Материалы XX съезда оториноларингологов России. М.: Полифорум групп; 2021.*
8. Абдулкеримов Х.Т., Гарашенко Т.И., Кошель В.И. и др. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. *Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум групп; 2014.*

9. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
10. Извин А.И., Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е. Системная антибактериальная терапия при отогенных и риногенных внутричерепных осложнениях у детей. Российская оториноларингология. 2017;2(87):36–40. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-2-36-40.
11. Scorpecci A., Massoud M., Giannantonio S. et al. Orogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(8):1971–1977. DOI: 10.1007/s00405-018-5033-1.
12. Ulanovski D., Yacobovich J., Kornreich L. et al. Pediatric otogenic sigmoid sinus thrombosis: 12-Year experience. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(6):930–933. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.016.
13. Novoa E., Podvinec M., Angst R., Gürtler N. Paediatric otogenic lateral sinus thrombosis: therapeutic management, outcome and thrombophilic evaluation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(6):996–1001. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.03.030.
14. Ropposch T., Nemetz U., Braun E.M. et al. Management of otogenic sigmoid sinus thrombosis. Otol Neurotol. 2011;32(7):1120–1123. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31822a1ec0.
15. Ryan J.T., Pena M., Zalzal G.H., Preciado D.A. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: A review of 7 cases. Ear Nose Throat J. 2016;95(3):108–112. PMID: 26991219.
16. Zanoletti E., Cazzador D., Faccioli C. et al. Intracranial venous sinus thrombosis as a complication of otitis media in children: Critical review of diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(12):2398–2403. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.059.

References

- Babiyak V.I., Hoffman V.R., Nakatis Ya.A. Neurootorhinolaryngology. St. Petersburg: Hippocrates; 2002 (in Russ.).
- Constable J.D., Hajoiff D. Paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a multidisciplinary approach. J Laryngol Otol. 2022;136(1):3–7. DOI: 10.1017/S0022215121003145.
- Gadzhimirzaev GA, Dzhamaludinov YuA, Gadzhimirzaeva RG, Kamalov ESh. The diagnostics and treatment of otogenic intracranial complications. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2016;81(5):8–11 (in Russ.).
- Papayan K.A., Shulyat'eva A.A., Morozova A.S. et al. Association of acquired and congenital thrombophilic factors in a child with ischemic stroke. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2020;1(81):72–78 (in Russ.). DOI: 10.25555/THR.2020.1.0912.
- Sitton M.S., Chun R. Pediatric otogenic lateral sinus thrombosis: role of anticoagulation and surgery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012;76(3):428–432. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.12.025.
- Scherer A., Jea A. Pediatric Otogenic Sigmoid Sinus Thrombosis: Case Report and Literature Reappraisal. Glob Pediatr Health. 2017;4:2333794X17738837. DOI: 10.1177/2333794X17738837.
- Kuznetsova N.E., Izvin A.I., Veshkurtseva I.M., Kuznetsova T.B. Otogenic thromboses in pediatric practice in the Tyumen region. Materials of the XX Congress of Otorhinolaryngologists of Russia. M.: Poliforum grupp; 2021 (in Russ.).
- Abdulkerimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshel' V.I. et al. Etiopatogenetic therapy acute otitis media. Ed., Ryazantsev S.V. Spb.: Poliforum grupp; 2014 (in Russ.).
- Suslina Z.A., Gulevskaya T.S., Maksimova M.Yu., Morgunov V.A. Cerebral circulation disorders: diagnosis, treatment, prevention. M.: MEDpress-inform; 2016 (in Russ.).
- Izvin A.I., Veshkurtseva I.M., Kuznetsova N.E. Systemic antibacterial therapy in otogenous and rhinogenous intracranial complications in children. Russian otorhinolaryngology. 2017;2(87):36–40 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-2-36-40.
- Scorpecci A., Massoud M., Giannantonio S. et al. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(8):1971–1977. DOI: 10.1007/s00405-018-5033-1.
- Ulanovski D., Yacobovich J., Kornreich L. et al. Pediatric otogenic sigmoid sinus thrombosis: 12-Year experience. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(6):930–933. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.016.
- Novoa E., Podvinec M., Angst R., Gürtler N. Paediatric otogenic lateral sinus thrombosis: therapeutic management, outcome and thrombophilic evaluation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013;77(6):996–1001. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.03.030.
- Ropposch T., Nemetz U., Braun E.M. et al. Management of otogenic sigmoid sinus thrombosis. Otol Neurotol. 2011;32(7):1120–1123. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31822a1ec0.
- Ryan J.T., Pena M., Zalzal G.H., Preciado D.A. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: A review of 7 cases. Ear Nose Throat J. 2016;95(3):108–112. PMID: 26991219.

16. Zanoletti E., Cazzador D., Faccioli C. et al. Intracranial venous sinus thrombosis as a complication of otitis media in children: Critical review of diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015;79(12):2398–2403. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.059.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецова Надежда Ефимовна — к.м.н., доцент кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; заведующая детским оториноларингологическим отделением ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»; 625039, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; ORCID iD 0000-0002-8587-6508.

Вешкурцева Изабелла Михайловна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54; клинический фармаколог ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»; 625039, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; ORCID iD 0000-0003-0215-7709.

Кузнецова Татьяна Борисовна — клинический ординатор кафедры анестезиологии и реанимации ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-3165-1979.

Контактная информация: Кузнецова Надежда Ефимовна, e-mail: KNE61@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.07.2022.

Поступила после рецензирования 02.08.2022.

Принята в печать 25.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Nadezhda E. Kuznetsova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Orthopedic and Surgical Dentistry with the Faculty of ENT Diseases, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation; Head of the Pediatric Department of Otorhinolaryngology, Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikayte str., Tyumen, 625039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8587-6508.

Isabella M. Veshkurtseva — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Faculty of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya str., Tyumen, 625023, Russian Federation; clinical pharmacologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 75, Melnikayte str., Tyumen, 625039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0215-7709.

Tatiana B. Kuznetsova — clinical resident of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3165-1979.

Contact information: Nadezhda E. Kuznetsova, e-mail: KNE61@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 08.07.2022.

Revised 02.08.2022.

Accepted 25.08.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-404-410

Рациональный подход к лечению наружного отита

А.В. Гуров^{1,2}, А.В. Мужичкова^{1,2}¹ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы наблюдается рост обращений к оториноларингологу по поводу наружного отита. Данные состояния характеризуются антибиотикорезистентностью ключевых патогенов, а также наличием выраженной болевой симптоматики. В 60–98% случаев воспаление в наружном слуховом проходе имеет бактериальную этиологию. Ведущее место в микробном пейзаже занимает синегнойная палочка — в среднем в 78% случаев, в то время как золотистый стафилококк высевается только в 9–27% случаев. Рациональная терапия наружного отита является одной из актуальных проблем оториноларингологии, несмотря на богатый арсенал методов лечения. Необходимо применение комплексной терапии наружного отита, включающей непосредственное воздействие на этиологический фактор, а также купирование болевой симптоматики. Препаратами выбора для эмпирической терапии наружного бактериального отита (НБО) в подавляющем большинстве случаев должны быть топические антимикробные средства. Для лечения НБО успешно применяется комбинированное лекарственное средство — капли ушные, содержащие комбинированный антибиотик аминогликозид неомидин + циклический полипептид полимиксин В + местноанестезирующее средство лидокаин. Ранняя терапия НБО комбинированным антибиотиком является залогом быстрого и надежного клинического результата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наружный отит, бактериальный отит, капли ушные, комбинированный антибиотик, аминогликозид, циклический полипептид, местноанестезирующие средства, неомидин, полимиксин В, лидокаин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гуров А.В., Мужичкова А.В. Рациональный подход к лечению наружного отита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):404–410. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-404-410.

Rational approach to the treatment of otitis externa

A.V. Gurov^{1,2}, A.V. Muzhichkova^{1,2}¹L.I. Sverzhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, there has been an increased number of calls to ENT specialists concerning otitis externa. These conditions are characterized by antibiotic resistance of key pathogens, as well as the presence of significant pain symptoms. In 60–98% of cases, inflammation in the external auditory canal has a bacterial etiology. *Pseudomonas aeruginosa* occupies a leading place in the microbial landscape — up to 78% on average, while *Staphylococcus aureus* is sown only in 9–27% of cases. Rational therapy of otitis externa is one of the urgent problems of otorhinolaryngology, despite the large variety of treatment methods. It is necessary to use complex therapy of external otitis, including a direct effect on the etiological factor, as well as pain relief. In the vast majority of cases, the frontline empirical therapy of otitis externa should be topical antimicrobial agents. The following combined drug is successfully used for the treatment of otitis externa: ear drops containing a combined antibiotic (aminoglycoside neomycin + cyclic polypeptide polymyxin B + topical anesthetic lidocaine). Early therapy of otitis externa with a combined antibiotic is the key to a fast and reliable clinical result.

KEYWORDS: otitis externa, bacterial otitis, ear drops, combined antibiotic, aminoglycoside, cyclic polypeptide, topical anesthetics, neomycin, polymyxin B, lidocaine.

FOR CITATION: Gurov A.V., Muzhichkova A.V. Rational approach to the treatment of otitis externa. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(7):404–410 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-404-410.

ВВЕДЕНИЕ

Рациональная терапия воспалительных заболеваний наружного уха является актуальной проблемой современной оториноларингологии. Несмотря на богатый арсенал разнообразных методов лечения больных с воспалительными процессами в наружном ухе, в последние годы наблюдается устойчивый рост количества пациентов, обращающихся с этой проблемой к врачу-оториноларингологу. Это связано не только с неблагоприятным воздействием окружающей среды, но и с широким и бесконтрольным применением

антимикробных средств, вызывающих дисбиотические изменения макроорганизма, потенцируя при этом развитие антибиотикорезистентности микроорганизмов.

По данным разных авторов, воспалительные заболевания наружного уха составляют 17–30% в структуре общей патологии ЛОР-органов. Приблизительно у 10% населения регистрируется хотя бы один эпизод острого наружного отита, а 3–5% населения страдают хронической формой заболевания. Острым наружным отитом в среднем ежегодно заболевают 0,4% населения. В амбулаторно-поликлини-

ческом звене удельный вес пациентов с различными формами отита достигает 38%, из них около 50% — пациенты с наружным отитом. При этом в последнее время сохраняется устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости наружным отитом среди всех возрастных групп [1, 2]. Данная патология требует адекватной диагностики и подбора рационального метода лечения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАРУЖНОГО ОТИТА

Известно, что формированию и течению воспалительного процесса в наружном ухе способствуют анатомические особенности строения наружного слухового прохода, высокие влажность и температура, а также наличие волосяных фолликулов, продукты метаболизма которых образуют питательную основу для активной жизнедеятельности многих условно-патогенных микроорганизмов [3]. По мнению многих исследователей, первое место среди причин развития наружного отита занимает формирование микротравм эпидермального покрова наружного слухового прохода. Чаще всего микротравмы возникают в результате самостоятельного выполнения туалета наружного слухового прохода [4–6]. Еще одной частой причиной формирования воспалительного процесса в наружном ухе является попадание в наружный слуховой проход воды. Учитывая тот факт, что в последнее время неуклонно растет количество пациентов, занимающихся водными видами спорта, посещающих бассейны и спа-зоны, эта проблема становится особенно актуальной.

По данным современной литературы, в 60–98% случаев воспаление в наружном слуховом проходе имеет бактериальную этиологию. Ранее в 70–90% случаев высеивали *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), тогда как *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) регистрировали в 10–20% наблюдений. На сегодняшний день спектр микроорганизмов при наружном отите претерпел значительные изменения. Ведущее место в микробном пейзаже занимает *P. aeruginosa* — в среднем в 78% случаев, в то время как *S. aureus* высеивается только в 9–27% случаев [7].

P. aeruginosa представляет собой подвижную, ферментирующую грамотрицательную бактерию, не требующую специальных условий для роста, она повсеместно встречается в различных водных средах, а также часто вызывает госпитальные инфекции [8–10]. *P. aeruginosa* рассматривается как условно-патогенный микроорганизм (8–20% госпитализированных пациентов колонизированы), так как чаще встречается у пациентов, перенесших инвазивные хирургические вмешательства, у пациентов с иммуносупрессией, связанной со злокачественными новообразованиями и их лечением, ВИЧ-инфекцией, или с другими сопутствующими заболеваниями, например сахарным диабетом [11–13]. Этот микроорганизм вызывает развитие трудноизлечимых инфекций, таких как вентилятор-ассоциированная пневмония, сепсис, инфекции кожи и мягких тканей (связанные с ожогами или пролежнями), инфекции костей и суставов, наружный отит и кератит [14, 15]; кроме того, довольно часто вызывает многоочаговые инфекции. *Pseudomonas spp.* также часто колонизирует дыхательные пути у пациентов, страдающих муковисцидозом, способствуя обострениям и прогрессирующему снижению функции легких.

P. aeruginosa обладает множеством детерминант вирулентности, включая продукцию пигментов (пиовердин,

пиоцианин и пиомеланин), экзотоксинов (A, S, T и U), а также протеазы (приводящие к разрушению тканей), сидерофоры, лектины, жгутики и различные системы секреции (в первую очередь «инжектосома» III типа) [8, 16].

P. aeruginosa секретирует множество токсичных метаболитов, часто через белковые комплексы, называемые системами секреции. Система секреции типа I (T1SS) экспортирует щелочную протеазу AprA. Система секреции типа II (T2SS) отвечает за секрецию многочисленных факторов вирулентности, в частности экзотоксина A (ToxA), протеаз LasA и LasB и гемолитической фосфолипазы C (PlcH). Система секреции типа III (T3SS) представляет собой шприцеподобную структуру, которая доставляет токсичные эффекторы (ExoS, ExoT, ExoU и ExoY) в клетку-мишень. Кроме того, подгруппа клинических изолятов *P. aeruginosa* с дефицитом T3SS вызывает геморрагическую пневмонию, секретируя экзотоксин ExlA через систему секреции типа V (T5SS). Аппарат системы секреции типа VI (T6SS) в основном участвует в секреции эффекторов для межбактериального уничтожения, хотя некоторые эффекторы T6SS нацелены на эукариотических хозяев [17].

Формирование биопленки, вероятно, является наиболее важным фактором выживания *P. aeruginosa* в неблагоприятных условиях окружающей среды (например, в отделениях интенсивной терапии и хирургических операциях). Формирование биопленок способствует развитию хронических инфекций и персистенции микроорганизма в естественных условиях [8]. Биопленка представляет собой сложную совокупность бактерий, заключенных в самогенерирующуюся матрицу внеклеточных полимерных веществ, и является одной из ключевых стратегий выживания видов при неожиданных изменениях условий жизни, таких как температура окружающей среды и доступность питательных веществ [18].

Было показано, что матрикс биопленки *P. aeruginosa* в основном включает полисахариды, внеклеточную ДНК, белки и липиды. Матрикс, который отвечает за более чем 90% биомассы биопленки, действует как каркас для адгезии к биотическим и абиотическим поверхностям и укрытия для заключенных в оболочку бактерий в неблагоприятных условиях окружающей среды (воздействие антибиотиков, иммунные реакции хозяина). Он также обеспечивает набор полезных веществ, включая необходимые питательные вещества, ферменты и цитозольные белки для сообщества биопленки. Матрикс также способствует коммуникации между клетками [19]. Хорошо известно, что клетки биопленки отличаются от планктонных аналогов и более устойчивы к антимикробной терапии, однако мало что известно о промежуточных событиях между адгезией и переходом в планктонную форму. Предполагается, что переход к планктонному росту является стадией развития биопленки (этап 6) (см. рисунок) [19].

Помимо этого, необходимо помнить о том, что *P. aeruginosa* прекрасно приспособлена к выживанию и формированию стойких биопленок в среде с высоким содержанием кислорода. Такие условия, в частности, имеются в бассейнах, спа-зонах, где вода часто обеззараживается путем озонирования, а также в открытых естественных водоемах.

В отличие от *P. aeruginosa*, стафилококки являются активно ферментирующими углеводы микроорганизмами — сахаролитическими бактериями. По способу дыхания стафилококки являются факультативно анаэробны-

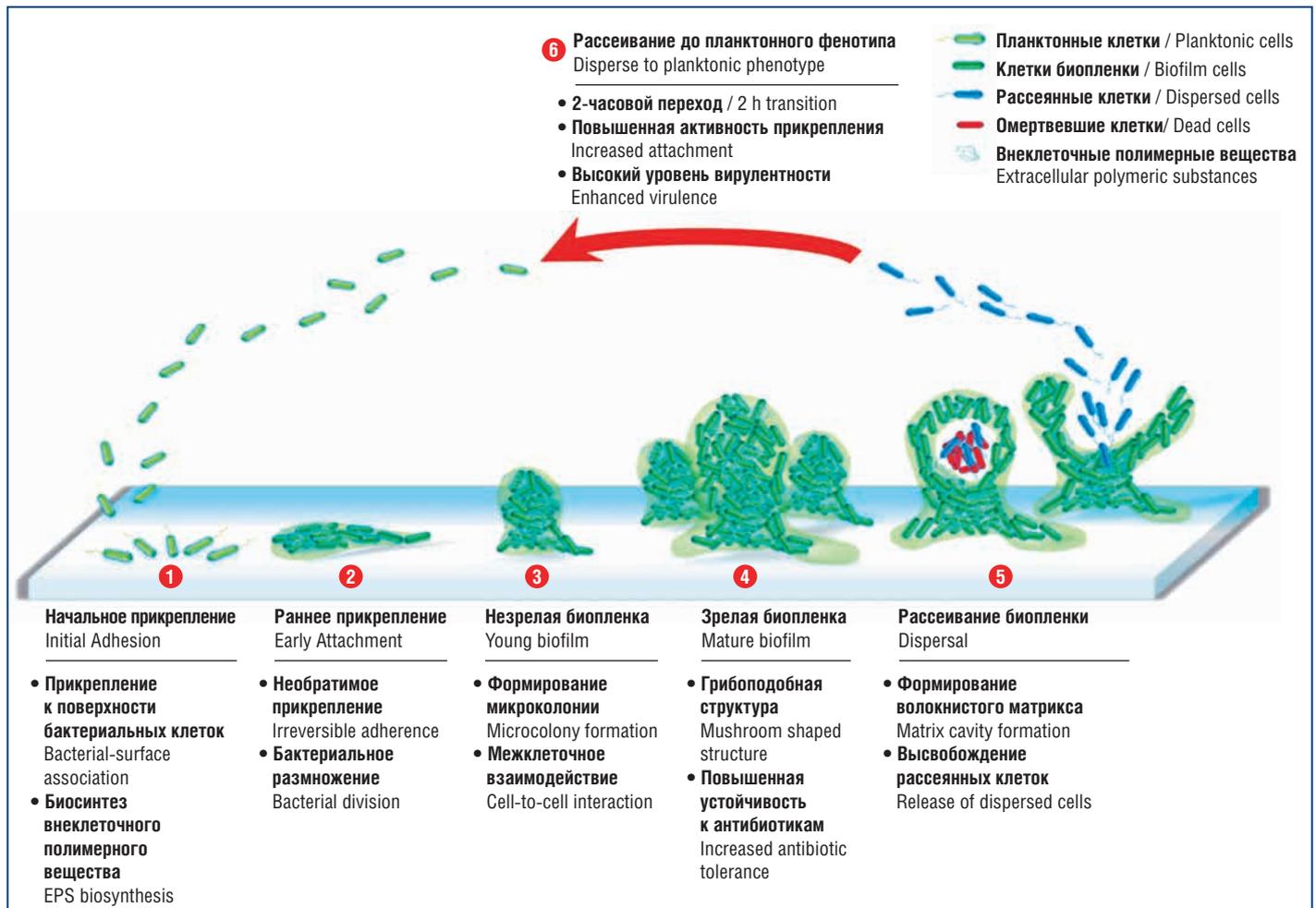


Рисунок. Цикл развития биопленки *P. aeruginosa* [19]

Figure. *P. aeruginosa* biofilm life-cycle [19]

ми микроорганизмами, но лучше развиваются в аэробных условиях. Среди различных видов стафилококков основную роль в развитии гнойно-воспалительных заболеваний играют коагулазо-позитивные стафилококки, в частности *S. aureus* — очень распространенный патоген, бессимптомно колонизирующий около 30% населения, а также способный вызывать инфекции, различные по степени тяжести: от легких инфекций кожи и мягких тканей до инвазивных инфекций, таких как сепсис и пневмония [20]. Когда *S. aureus* заражает хозяина, он продуцирует множество различных факторов вирулентности, которые способствуют манипулированию иммунными реакциями хозяина, обеспечивая при этом выживание бактерий. Эти факторы вирулентности включают секретируемые токсины (экзотоксины), которые составляют примерно 10% всего секрета [21]. Хотя известно более 40 экзотоксинов, продуцируемых этими бактериями, многие из них имеют сходные функции и большое структурное сходство. Изучение экзотоксинов показало, что каждый из них обладает уникальными свойствами. Экзотоксины делятся на 3 группы в зависимости от известных функций: цитотоксины, суперантигены и цитотоксические ферменты. Цитотоксины действуют на мембраны клеток-хозяев, что приводит к лизису клеток-мишеней и воспалению. Суперантигены опосредуют массивную продукцию цитокинов и запускают пролиферацию Т- и В-клеток. Секретируемые цитотоксические ферменты повреждают клетки млекопитающих.

В совокупности эти экзотоксины модулируют иммунную систему хозяина и имеют решающее значение для инфекций, вызванных *S. aureus* [20].

В настоящее время доказано, что цитотоксины способны оказывать мембраноповреждающее действие как на эритроциты, лейкоциты, так и на клетки соединительной ткани. Помимо этого, данные токсины способны угнетать хемотаксис полиморфноядерных лейкоцитов, что блокирует первый этап фагоцитарной реакции, а также обладают дермонекротическим и кардиотоксическим действием. Известно, что мембранотоксины отличаются друг от друга и антигенными свойствами, представляя собой белковые субстанции с выраженными иммуногенными свойствами. Установлено, что патогенные стафилококки способны вырабатывать и лейкоцидины. Эти токсины состоят из двух отдельных водорастворимых мономерных субъединиц, которые нацелены на иммунные клетки и поражают их, связываясь с мембранами лейкоцитов хозяина и образуя β -стволовые поры, охватывающие фосфолипидный бислой. Все штаммы *S. aureus* способны продуцировать по крайней мере 3 (HlgAB, HlgCB и LukAB/HG) из 6 известных лейкоцидинов, а большинство высоковирулентных клинических штаммов, инфицирующих человека, продуцируют 5 (HlgAB, HlgCB, LukAB/HG, лейкоцидин Пантона — Валентина и LukED) [22].

Особое значение в патогенезе стафилококковых инфекций имеют ферменты патогенности. Так, *S. aureus* способен

вырабатывать не только плазмокоагулазу, но и ДНКазу, нейраминидазу, лецитоветиллазу, фибринолизин и др. Активность данных ферментов обуславливает усиление некротических реакций в очаге поражения и способствует генерализации инфекции с развитием вторичных септикопиемических очагов, а также стафилококкового сепсиса, что нередко встречается в клинической практике [23].

Гораздо реже, чем *P. aeruginosa* и *S. aureus*, при наружных отитах высевают *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcae*, различных представителей семейства энтеробактерий и др. В случаях развития клинической картины наружного диффузного отита, особенно в тех случаях, когда пациенты выполняли различные манипуляции в слуховом проходе с использованием ватных палочек, определенную роль могут играть грибковые микроорганизмы [24, 25]. Важным клиническим признаком в этих случаях служит характерный зуд, встречающийся более чем в 95% случаев грибкового поражения. Напротив, бактериальная природа наружного отита характеризуется быстрым появлением и нарастанием реактивных изменений со стороны стенок наружного слухового прохода и развивающейся на этом фоне выраженной болевой симптоматики.

Необходимо отметить, что определенную роль в развитии наружного отита играет наличие у пациента сопутствующих заболеваний. В связи с этим очень часто наружный отит встречается у пациентов с сахарным диабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе, а также сниженной иммунологической реактивностью [26].

Клиническая картина наружного отита

Боль и снижение слуха беспокоят пациентов с наружным отитом более чем в 70% и 30% случаев соответственно. Кроме того, могут возникать жалобы на дискомфортные ощущения, чаще выражающиеся в чувстве давления или распирания в ухе (более 20%) [2]. Отоскопия позволяет визуализировать гиперемию и выраженную инфильтрацию кожи перепончато-хрящевой части слухового прохода. Слушечный эпидермис смешивается с патологическим экссудатом, в результате чего образуется гомогенное содержимое, обтурирующее слуховой проход. Надавливание на козелок либо смещение ушной раковины приводит к выраженной болезненности. Отсутствие адекватной терапии на данной стадии чревато развитием серьезных осложнений.

Необходимо помнить о том, что наружный бактериальный отит (НБО), вызванный *P. aeruginosa*, может привести к злокачественному течению и вызвать псевдомонадный остеомиелит височной кости. Впоследствии поражение захватывает среднее и внутреннее ухо, что может привести к развитию внутричерепных осложнений: менингита, отогенных абсцессов головного мозга и др.

При ограниченном НБО в воспалительный процесс вовлекается перепончато-хрящевая часть наружного слухового прохода. Здесь на стадии инфильтрации появляется локальная гиперемия и инфильтрация эпидермиса. В стадии абсцедирования возникает возможность для распространения инфильтрации на всю поверхность наружного слухового прохода, однако в эту фазу всегда доминирует болевой синдром. В просвете слухового прохода обзревается большое количество патологического отделяемого. Снижение слуха не является доминирующей жалобой,

однако при наличии выраженной инфильтрации стенок слухового прохода и вовлечении в процесс эпидермального слоя барабанной перепонки развивается кондуктивная форма тугоухости на пораженной стороне [27].

Лечение наружного отита

По известным причинам не представляется возможным проведение быстрой микробиологической диагностики с выделением этиологически значимого микроорганизма и определением его чувствительности к антибактериальным препаратам. Однако с учетом возможности быстрой генерализации инфекционного процесса терапия должна носить эмпирический характер и быть ориентирована на особенности клинической симптоматики. При этом крайне важно назначить эффективный препарат, который давал бы надежный клинический результат в подавляющем большинстве случаев, вызывая быструю и стойкую абортацию патологического процесса. С целью достижения микробиологической и клинической эффективности антибактериальной терапии при НБО необходимым условием является назначение препаратов, позволяющих достичь бактерицидной концентрации в очаге поражения в отношении подавляющего большинства этиологически значимых микроорганизмов. При этом, исходя из недавно актуализированных клинических рекомендаций, препаратами выбора для эмпирической терапии НБО в подавляющем большинстве случаев должны быть топические антимикробные средства [28, 29]. Рекомендуется применение системной антибиотикотерапии только у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением НБО, в условиях диффузного характера его течения, при повышении температуры тела, распространении воспалительного процесса за пределы слухового прохода, наличии регионарного лимфаденита, подозрении на распространение инфекции на среднее ухо или развитии некротического отита [30].

В настоящее время ключевым фактором терапии НБО являются именно топические препараты. Учитывая спектр основных бактериальных возбудителей данной патологии, следует применять лекарственные средства, эффективные в отношении, прежде всего, *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Принимая во внимание тот факт, что бактериальное воспаление наружного слухового прохода в подавляющем большинстве случаев характеризуется болевыми и дискомфортными ощущениями, при данной патологии целесообразно применять топические препараты, в состав которых входит местноанестезирующий компонент. Поскольку в подавляющем большинстве случаев основным этиологическим фактором являются *P. aeruginosa* и *S. aureus* (проблемные патогены с точки зрения антибиотикорезистентности), препаратами выбора служат средства, сохранившие до настоящего времени выраженную бактерицидную активность и наиболее низкие показатели минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении данных патогенов. Такими средствами, в частности, являются аминогликозиды, обладающие стабильными аппликационными свойствами, что крайне важно в условиях локализованного поражения.

Одним из наиболее эффективных лекарственных средств, обладающих данными свойствами, являются капли ушные, содержащие комбинированный антибиотик аминогликозид неомидин + циклический полипептид полимиксин В + местноанестезирующее средство лидокаин.

С позиции клинической фармакологии, неомицина сульфат является аминогликозидным антибиотиком, обладающим широким спектром действия. Он представляет собой комплекс антибиотиков (неомицин А, неомицин В, неомицин С), образующихся в процессе жизнедеятельности грибов *Streptomyces fradiae* или родственных микроорганизмов. Неомицина сульфат до сих пор сохраняет стойкую бактерицидную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, включая пневмококк и других представителей рода стрептококков, различных стафилококков, в том числе *S. aureus*, а также *P. aeruginosa* и энтеробактерии [31, 32]. Доказано, что устойчивость микроорганизмов к неомицину развивается крайне медленно, что делает его весьма привлекательным для лечения не только острых, но и затяжных форм поражений наружного уха [31, 32].

Уникальность комбинированного препарата состоит в том, что помимо неомицина в его состав входит полимиксин, что многократно потенцирует его эффективность в отношении ключевых микроорганизмов [32]. Полимиксины — группа полициклических антибактериальных препаратов, представляющих собой циклические пептиды, синтезируемые спорообразующими палочками и обладающие высочайшей антагонистической активностью. В настоящее время применение полимиксинов в клинической практике ограничено в связи с их системной токсичностью. При этом нет никаких ограничений при топическом использовании антибиотиков этой группы. Отличительной особенностью полимиксина является его выраженная активность в отношении проблемных грамотрицательных микроорганизмов, в частности *P. aeruginosa*, клебсиелл и энтеробактерий, что делает его перспективным средством для лечения НБО [33].

Исследование *in vitro*, проведенное G. Tempora et al. [32], продемонстрировало, что при комбинации данных препаратов в 3–4 раза уменьшается МПК в отношении ключевых патогенов, вызывающих НБО, в сравнении с монотерапией данными препаратами. При этом активность данной комбинации в отношении синегнойной палочки в 5–6 раз выше монотерапии полимиксином.

Представим собственное клиническое наблюдение пациента с НБО.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 32 года, обратился к врачу-оториноларингологу с жалобами на боль в ухе, отделяемое из уха, снижение слуха слева. Пациент занимается плаванием, регулярно посещает бассейн и аквацентры. После последнего посещения отметил ощущение заложенности в ухе, самостоятельно закапывал борный спирт. Однако ощущение заложенности постепенно нарастало, снизился слух, появились болезненные ощущения. После самостоятельных манипуляций в ухе при помощи ватной палочки боль стала нарастать, температура повысилась до 37,8 °С. На следующий день обратился к врачу. При выполнении отоскопии: наружный слуховой проход сужен за счет инфильтрации стенок, в его просвете обильное вязкое отделяемое серого цвета. Барабанная перепонка не обозрима. Был проведен тщательный туалет слухового прохода, взят мазок патологического отделяемого из уха с целью выполнения микробиологического исследования. До получения его результатов пациенту была назначена эмпи-

рическая терапия с учетом действующих клинических рекомендаций. Учитывая факт посещения бассейна, наличие вязкого тягучего субстрата в просвете слухового прохода, а также характерные реактивные изменения его стенок, нельзя исключать возможности наличия синегнойной палочки. Исходя из этого был выбран топический препарат Анауран (капли ушные, содержащие комбинированный антибиотик аминогликозид неомицин + циклический полипептид полимиксин В + местноанестезирующее средство лидокаин), которым при помощи ватника были обработаны стенки слухового прохода. Даны рекомендации по закапыванию препарата в ухо до следующего визита. При повторном посещении оториноларинголога на 4-е сутки пациент отметил улучшение состояния: исчезновение болевого синдрома, улучшение слуха. При выполнении отоскопического исследования отмечено выраженное уменьшение инфильтрации стенок слухового прохода, незначительное количество патологического отделяемого. При микробиологическом исследовании был выделен штамм *P. aeruginosa*, резистентный к карбенициллину, хлорамфениколу, ципрофлоксацину, чувствительный к амикацину, неомицину. Пациенту был выполнен туалет слухового прохода и рекомендовано продолжить терапию. При следующем визите через 1 нед. пациент отметил отсутствие активных жалоб, восстановление слуха. При выполнении отоскопии отмечено отсутствие изменений стенок слухового прохода и патологического отделяемого. Барабанная перепонка хорошо обозрима, опознавательные знаки контурируются. Шепотная речь — 6 м.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом возможности быстрой генерализации инфекционного процесса терапия НБО должна носить эмпирический характер. Необходимо использовать препараты, позволяющие достичь бактерицидной концентрации в очаге поражения в отношении подавляющего большинства этиологически значимых микроорганизмов. Согласно современным клиническим рекомендациям препаратами выбора для эмпирической терапии НБО в подавляющем большинстве случаев должны быть топические антимикробные средства. Необходимо не только воздействие на этиологический фактор НБО, но и купирование боли, которая беспокоит более 70% пациентов. Капли ушные, содержащие комбинированный антибиотик аминогликозид неомицин + циклический полипептид полимиксин В + местноанестезирующее средство лидокаин, являются препаратом выбора в лечении НБО за счет высокой эффективности и благоприятного профиля безопасности. Применение комбинированного антибиотика и местноанестезирующего средства обеспечивает быстрое и надежное достижение клинического результата.

Литература

1. Поливода А.М. Воспалительные заболевания наружного уха. Вестник оториноларингологии. 2006;3:63–66.
2. Juhn S.K., Jung M.K., Hoffman M.D. et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2008;1(3):117–138. DOI: 10.3342/ceo.2008.1.3.117.
3. Плужников М.С., Лавренова Г.В., Дискаленко В.В. Заболевания наружного уха. СПб.: Медицинское издательство; 2000.
4. Косяков С.Я., Курлова А.В. Воспалительные заболевания наружного слухового прохода и методы их лечения. Вестник оториноларингологии. 2011;1:81–84.

5. Martin T.J., Kerschner J.E., Flanary V.A. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1503–1508. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.04.012.
6. Sood S., Strachan D.R., Tsikoudas A., Stables G.I. Allergic otitis externa. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(4):233–236. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2002.00584.x.
7. Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J. et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA.* 2010;304(19):2161–2169. DOI: 10.1001/jama.2010.1651.
8. Gajdác M., Baráth Z., Kárpáti K. et al. No Correlation between Biofilm Formation, Virulence Factors, and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Results from a Laboratory-Based In Vitro Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1134. DOI: 10.3390/antibiotics10091134.
9. Whistler T., Sangwichian O., Jorakate P. et al. Identification of Gram negative non-fermentative bacteria: How hard can it be? *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(9):e0007729. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007729.
10. Fiscarelli E.V., Rossitto M., Rosati P. et al. In Vitro Newly Isolated Environmental Phage Activity against Biofilms Preformed by *Pseudomonas aeruginosa* from Patients with Cystic Fibrosis. *Microorganisms.* 2021;9(3):478. DOI: 10.3390/microorganisms9030478.
11. Klockgether J., Tümmler B. Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen. *F1000Res.* 2017;6:1261. DOI: 10.12688/f1000research.10506.1.
12. Çiçek A., Ertürk A., Ejder N. et al. Screening of antimicrobial resistance genes and epidemiological features in hospital and community-associated carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1517–1526. DOI: 10.2147/IDR.S299742.
13. Migiyama Y., Yanagihara K., Kaku N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among immunocompetent and immunocompromised patients: Relation to initial antibiotic therapy and survival. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(2):91–96. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.573.
14. Yang K., Xiao T., Shi Q. et al. Socioeconomic burden of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;26:101–107. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.03.032.
15. Hilliam Y., Kaye S., Winstanley C. *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis. *J Med Microbiol.* 2020;69(1):3–13. DOI: 10.1099/jmm.0.001110.
16. Behzadi P., Baráth Z., Gajdác M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(1):42. DOI: 10.3390/antibiotics10010042.
17. Morin C.D., Déziel E., Gauthier J. et al. An Organ System-Based Synopsis of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *Virulence.* 2021;12(1):1469–1507. DOI: 10.1080/21505594.2021.1926408.
18. Moradali M.F., Rehm B.H.A. Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(4):195–210. DOI: 10.1038/s41579-019-0313-3.
19. Thi M.T.T., Wibowo D., Rehm B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8671. DOI: 10.3390/ijms21228671.
20. Tam K., Torres V.J. Staphylococcus aureus Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.
21. Kusch H., Engelmann S. Secrets of the secretome in *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol.* 2014;304(2):133–141. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.11.005.
22. Alonzo F. 3rd, Torres V.J. The bicomponent pore-forming leucocidins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014;78(2):199–230. DOI: 10.1128/MMBR.00055-13.
23. Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности клинического течения и этиотропной терапии наружного отита. *РМЖ.* 2016;21:4126–4131.
24. Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Современный подход к диагностике и лечению микотических поражений ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии.* 2012;6:76–81.
25. Федорова О.В., Шадрин Г.Б. Современный взгляд на лечение диффузного наружного отита. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(3):51–53.
26. National Institute on Deafness and other Communicative Disorders. Ear Infections in Children. (Electronic resource.) URL: <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/pages/earinfections.aspx> (access date: 02.07.2022).
27. Туровский А.Б., Попова И.А., Шадрин Г.Б. Современные подходы к лечению наружного отита различной этиологии. *РМЖ.* 2017;6:420–423.
28. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
29. Наружные отиты. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. 2021.
30. Ramakrishnan K., Sparks R.A., Berryhill W.E. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician.* 2007;76(11):1650–1658. PMID: 18092706.
31. Гуров А.В., Юшкина М.А. Особенности клинического течения и этиотропной терапии наружного отита. *РМЖ.* 2016;21:1426–1431.
32. Tempera G., Mangiafico A., Genovese C. et al. In vitro evaluation of the synergistic activity of neomycin-polymyxin B association against pathogens responsible for otitis externa. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(2):299–302. DOI: 10.1177/039463200902200206.
33. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Малыгин С.В. Медикаментозная терапия наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии.* 2012;77(1):52–56.

References

1. Polivoda A.M. Inflammatory diseases of the external ear. *Vestnik otorinolaringologii.* 2006;3:63–66 (in Russ.).
2. Juhn S.K., Jung M.K., Hoffman M.D. et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2008;1(3):117–138. DOI: 10.3342/ceo.2008.1.3.117.
3. Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Diskalenko V.V. Diseases of the outer ear. SPb.: Meditsinskoye izdatel'stvo; 2000 (in Russ.).
4. Kosyakov S.Ya., Kurlova A.V. Inflammatory diseases of the external auditory canal and methods of their treatment. *Vestnik otorinolaringologii.* 2011;1:81–84 (in Russ.).
5. Martin T.J., Kerschner J.E., Flanary V.A. Fungal causes of otitis externa and tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69(11):1503–1508. DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.04.012.
6. Sood S., Strachan D.R., Tsikoudas A., Stables G.I. Allergic otitis externa. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(4):233–236. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2002.00584.x.
7. Coker T.R., Chan L.S., Newberry S.J. et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA.* 2010;304(19):2161–2169. DOI: 10.1001/jama.2010.1651.
8. Gajdác M., Baráth Z., Kárpáti K. et al. No Correlation between Biofilm Formation, Virulence Factors, and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Results from a Laboratory-Based In Vitro Study. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1134. DOI: 10.3390/antibiotics10091134.
9. Whistler T., Sangwichian O., Jorakate P. et al. Identification of Gram negative non-fermentative bacteria: How hard can it be? *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(9):e0007729. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007729.
10. Fiscarelli E.V., Rossitto M., Rosati P. et al. In Vitro Newly Isolated Environmental Phage Activity against Biofilms Preformed by *Pseudomonas aeruginosa* from Patients with Cystic Fibrosis. *Microorganisms.* 2021;9(3):478. DOI: 10.3390/microorganisms9030478.
11. Klockgether J., Tümmler B. Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen. *F1000Res.* 2017;6:1261. DOI: 10.12688/f1000research.10506.1.
12. Çiçek A., Ertürk A., Ejder N. et al. Screening of antimicrobial resistance genes and epidemiological features in hospital and community-associated carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1517–1526. DOI: 10.2147/IDR.S299742.
13. Migiyama Y., Yanagihara K., Kaku N. et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among immunocompetent and immunocompromised patients: Relation to initial antibiotic therapy and survival. *Jpn J Infect Dis.* 2016;69(2):91–96. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2014.573.
14. Yang K., Xiao T., Shi Q. et al. Socioeconomic burden of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in China. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021;26:101–107. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.03.032.
15. Hilliam Y., Kaye S., Winstanley C. *Pseudomonas aeruginosa* and microbial keratitis. *J Med Microbiol.* 2020;69(1):3–13. DOI: 10.1099/jmm.0.001110.

16. Behzadi P., Baráth Z., Gajdác M. It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(1):42. DOI: 10.3390/antibiotics10010042.
17. Morin C.D., Déziel E., Gauthier J. et al. An Organ System-Based Synopsis of *Pseudomonas aeruginosa* Virulence. *Virulence*. 2021;12(1):1469–1507. DOI: 10.1080/21505594.2021.1926408.
18. Moradali M.F., Rehm B.H.A. Bacterial biopolymers: from pathogenesis to advanced materials. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(4):195–210. DOI: 10.1038/s41579-019-0313-3.
19. Thi M.T.T., Wibowo D., Rehm B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8671. DOI: 10.3390/ijms21228671.
20. Tam K., Torres V.J. Staphylococcus aureus Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr*. 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.
21. Kusch H., Engelmann S. Secrets of the secretome in *Staphylococcus aureus*. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(2):133–141. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.11.005.
22. Alonzo F. 3rd, Torres V.J. The bicomponent pore-forming leucocidins of *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(2):199–230. DOI: 10.1128/MMBR.00055-13.
23. Gurov A.V., Yushkina M.A. Features of the clinical course and etiologic therapy of otitis externa. *RMJ*. 2016;21:4126–413 (in Russ.).
24. Kunel'skaya V.Ya., Shadrin G.B. A modern approach to the diagnosis and treatment of mycotic lesions of the ENT organs. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012;6:76–81 (in Russ.).
25. Fedorova O.V., Shadrin G.B. A modern view on the treatment of diffuse otitis externa. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;81(3):51–53 (in Russ.).
26. National Institute on Deafness and other Communicative Disorders. Ear Infections in Children. (Electronic resource.) URL: <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/pages/earinfections.aspx> (access date: 02.07.2022).
27. Turovskii A.B., Popova I.A., Shadrin G.B. Modern approaches to the treatment of otitis externa of various etiologies. *RMJ*. 2017;6:420–423 (in Russ.).
28. Otorhinolaryngology: national guidelines. Ed. V.T. Palchun. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
29. External otitis. Clinical guidelines of the national medical association of otorhinolaryngologists. 2021 (in Russ.).
30. Ramakrishnan K., Sparks R.A., Berryhill W.E. Diagnosis and treatment of otitis media. *Am Fam Physician*. 2007;76(11):1650–1658. PMID: 18092706.
31. Gurov A.V., Yushkina M.A. Features of the clinical course and etiologic therapy of otitis externa. *RMJ*. 2016;21:4126–4131 (in Russ.).
32. Tempera G., Mangiafico A., Genovese C. et al. In vitro evaluation of the synergistic activity of neomycin-polymyxin B association against pathogens responsible for otitis externa. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(2):299–302. DOI: 10.1177/039463200902200206.
33. Okovityj S.V., Ivkin D.Ju., Malygin S.V. Medicament therapy of otitis externa and otitis media. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2012;77(1):52–56 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гуров Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета и кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9811-8397.

Мужичкова Анна Валерьевна — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии им. акад. Б.С. Преображенского лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент учебного отдела ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-5940-9343.

Контактная информация: Гуров Александр Владимирович, e-mail: alex9999@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2022.

Поступила после рецензирования 28.07.2022.

Принята в печать 22.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander V. Gurov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology of B.S. Preobrazhensky Medical Faculty and the Department of Microbiology and Virology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Senior Researcher of the L.I. Sverzhvskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, build. 2, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9811-8397.

Anna V. Muzhichkova — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Otorhinolaryngology of B.S. Preobrazhensky Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Associate Professor of the academic office of L.I. Sverzhvskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A, build. 2, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5940-9343.

Contact information: Alexander V. Gurov, e-mail: alex9999@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.07.2022.

Revised 28.07.2022.

Accepted 22.08.2022.

АНАУРАН®

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОТИТОВ*

с антибактериальным

обезболивающим

противозудным действием

Полимиксин В, Неомицин, Лидокаин, Глицерин



* Инструкция по применению препарата

РУ П№012942/01 Реклама. Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Замбон Фарма» Россия, 119002, Москва, Глазовский переулок, дом 7, офис 17
Тел. +7(495)933-38-30, 933-38-32 | Факс +7(495)933-38-31

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ

Zambon
1906

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-411-415

Тактика ведения пациентов с кистами верхнечелюстных пазух

С.А. Карпищенко¹, А.Ю. Зерницкий¹, О.Е. Верещагина¹, Е.В. Болознева¹,
Е.А. Зуева¹, А.И. Куприк²

¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

²СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

К кистоподобным образованиям верхнечелюстных пазух (ВЧП) относятся кисты, полипы и новообразования. Кисты ВЧП — доброкачественные образования, которые нередко являются случайной находкой при рентгенологических исследованиях, поскольку их наличие не сопровождается какой-либо симптоматикой. Актуальной проблемой является разработка дифференциальной диагностики, определение показаний к хирургическому лечению и выбор оптимальной тактики лечения пациентов с кистоподобными образованиями ВЧП. Авторами описан собственный опыт ведения пациентов с кистами ВЧП. Были обследованы и прооперированы 175 пациентов (средний возраст 44,93 года) с образованиями в ВЧП. Комплексное клиническое обследование всех пациентов было направлено на дифференциальную диагностику кист, полипов и новообразований ВЧП. Затем было проведено хирургическое лечение эндоскопическим эндоназальным способом: в 135 случаях с доступом через нижний носовой ход, 40 пациентам доступ осуществлялся через средний носовой ход, что было обусловлено большим размером кисты. Результаты гистологического исследования подтверждали диагноз, выставленный в ходе клинико-инструментального обследования. Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 6 мес. пациентам была выполнена контрольная компьютерная томография околоносовых пазух. Во всех случаях определялось полное удаление кисты, пневматизация пазух была восстановлена. Таким образом, дифференциальная диагностика кистоподобных образований ВЧП должна быть основана на клинических проявлениях, результатах лучевых методов исследования и динамического наблюдения пациентов со скудной симптоматикой. Оптимальным методом лечения кист ВЧП является эндоскопический эндоназальный способ с последующим морфологическим исследованием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доброкачественное образование, киста верхнечелюстной пазухи, кистоподобное образование, дифференциальная диагностика, эндоскопическое лечение, эндоскопический эндоназальный доступ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Карпищенко С.А., Зерницкий А.Ю., Верещагина О.Е. и др. Тактика ведения пациентов с кистами верхнечелюстных пазух. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(7):411–415. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-411-415.

Patient management with maxillary sinus cysts

S.A. Karpishchenko¹, A.Y. Zernitsky¹, O.E. Vereshchagina¹, E.V. Bolozneva¹,
E.A. Zueva¹, A.I. Kuprik²

¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

²City Outpatient Clinic No. 109, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Cystic lesions of the maxillary sinuses include cysts, polyps and neoplasms. Maxillary sinus cysts are benign lesions that are commonly an incidental finding during X-ray, since any symptoms do not accompany their presence. An urgent problem is the development of differential diagnostics, the determination of indications for surgical treatment and the optimal treatment tactics for patients with cystic lesions of the maxillary sinuses. The authors describe their experience in patient management with maxillary sinus cysts. 175 patients (mean age — 44.93 years) with lesions in the maxillary sinus were examined and surgically operated. All patients underwent a comprehensive clinical examination aimed at a differential diagnosis of maxillary sinus pathology: cysts, polyps and neoplasms. All patients underwent endoscopic endonasal surgery: in 135 cases it was conducted via the inferior nasal meatus, in 40 patients — via the middle nasal meatus due to the large size of the cyst. Histology confirmed the established diagnosis during the clinical and instrumental examination. The postoperative period proceeded with no abnormalities. After 6 months, the patients underwent a control computed tomography of paranasal sinuses. In all cases, there was a complete cyst removal and restoration of sinus pneumatization. Thus, the differential diagnosis concerning cystic lesions of the maxillary sinus should be based on clinical manifestations and the results of X-ray techniques and follow-up of patients with scanty symptoms and signs. The optimal treatment method of maxillary sinus cysts is the endoscopic endonasal approach, followed by morphological examination.

KEYWORDS: benign lesion, maxillary sinus cyst, cystic lesion, differential diagnosis, endoscopy, endoscopic endonasal approach.

FOR CITATION: Karpishchenko S.A., Zernitsky A.Y., Vereshchagina O.E. et al. Patient management with maxillary sinus cysts. Russian Medical Inquiry. 2022;6(7):411–415 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-411-415.

ВВЕДЕНИЕ

К кистоподобным образованиям верхнечелюстных пазух (ВЧП) относятся кисты, полипы и новообразования. Кисты ВЧП — доброкачественные образования, которые нередко являются случайной находкой при рентгенологических исследованиях, поскольку их наличие не сопровождается развитием какой-либо клинической симптоматики.

Кисты придаточных пазух носа преимущественно исходят из нижней стенки ВЧП.

В исследовании J. Kanagalingam et al. [1] среди 257 пациентов без симптомов ринита кисты выявили у 35,6%. В среднем кисты ВЧП выявляются у 21,6% обследованных [2].

Кисты классифицируют по содержанию, локализации и морфологическим признакам. Практическое значение имеет последняя из перечисленных классификаций, предложенная М.И. Кадымовой [3].

Согласно морфологическим признакам различают ретенционные кисты (истинные), кистовидные растяжения (ложные), одонтогенные кисты, а также врожденные кисты. В большинстве случаев в практике оториноларинголога встречаются ложные и истинные кисты, в данной статье будут рассмотрены только они.

Ретенционные (истинные) кисты чаще всего являются случайной находкой при выполнении рентгенограммы придаточных пазух носа или КТ [4–6]. Это ставит перед врачом сложную задачу определения дальнейшей тактики ведения пациента, так как в настоящее время не существует однозначного мнения о необходимости хирургического лечения бессимптомных кист ВЧП.

При морфологическом исследовании обнаруживается: наружная и внутренняя стороны стенки ретенционных кист выстланы цилиндрическим мерцательным эпителием, стенка состоит из соединительной ткани с грубыми коллагеновыми волокнами, клетками воспалительного ряда: лимфоцитами, плазматическими клетками. Киста формируется из желез слизистой оболочки пазух: в результате воспаления нарушается мукоцилиарный клиренс, просвет протока и железы заполняются густым содержимым, что приводит к обтурации выводных протоков, железа растягивается и превращается в кисту.

К ложным кистам относятся кистовидные растяжения пазух, которые представляют собой полость, выстланную респиаторным эпителием. Киста может содержать слизь (мукоцеле), в случае присоединения инфекции — гной (пиоцеле) или воздух (пневматоцеле). Ложные кисты способны приводить к деструкции костной ткани.

Таким образом, основным отличием ложных кист от ретенционных является отсутствие внутренней эпителиальной выстилки.

На сегодняшний день имеются проблемы в дифференциальной диагностике кист, выявленных случайно в процессе обследования пациента или лечения у него острых воспалительных заболеваний полости носа и пазух, а также сложности с выбором оптимальной тактики ведения пациентов.

Таким образом, актуальной проблемой является разработка дифференциальной диагностики, определение показаний к хирургическому лечению и выбор оптимальной тактики лечения пациентов с кистоподобными образованиями ВЧП.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КИСТАМИ ВЧП

Нами были обследованы и прооперированы 175 пациентов (86 мужчин и 89 женщин) в возрасте от 35 до 59 лет (средний возраст 44,93 года) с образованиями в ВЧП. На амбулаторном этапе пациенты обращались к ЛОР-врачу с жалобами на дискомфорт в проекции пазух, заложенность носа, постназальный затек, а также по поводу случайно выявленных в процессе стоматологического обследования и лечения бессимптомных кист пазух; подписывали информированное согласие на лечение.

Всем пациентам было выполнено комплексное клиническое обследование, направленное на дифференциальную диагностику кист, полипов и новообразований ВЧП. Обследование включало:

- ♦ сбор жалоб и выяснение анамнеза заболевания и жизни;
- ♦ осмотр врачом-оториноларингологом;
- ♦ проведение КТ околоносовых пазух (ОНП).

Сбор анамнеза был направлен на выявление симптомов кист ВЧП. Также учитывались данные о заболеваниях зубочелюстной системы, ортодонтическом лечении, перенесенных синуситах и аллергических факторах.

Компьютерную томографию выполняли на трехмерном компьютерном томографе Galileos со специальным программным обеспечением Galaxis, позволяющим получить серию снимков исследуемой области в любой проекции. Изображение возможно просмотреть по осям X, Y и Z послойно, с интервалом 0,15–0,3 мм [7].

При оценке результатов дифференцировали кисты с риносинуситом, грибковым телом, новообразованием, учитывали следующие параметры: размер и расположение кисты, отношение к зоне естественного соустья пазухи (наличие или отсутствие обструкции), признаки хронического синусита.

Показаниями к оперативному лечению являлись клинические проявления кист, такие как боль, тяжесть в проекции пазух, отделяемое из носа, выявление кисты при выполнении КТ придаточных пазух носа в случае предстоящего стоматологического лечения, в том числе синус-лифтинг.

Всем пациентам выполнено хирургическое лечение эндоскопическим эндоназальным способом, в 135 случаях с доступом через нижний носовой ход, 40 пациентам доступ осуществлялся через средний носовой ход, что было обусловлено большим размером кисты. В 165 случаях операция была выполнена в условиях местной инфильтрационной анестезии. Общая анестезия была использована у 10 пациентов ввиду необходимости выполнения одномоментно септопластики, а также психоэмоционального состояния больного. Вмешательство проводилось в условиях управляемой гипотонии, что позволило свести кровопотерю к минимуму и обеспечить «сухое» операционное поле [8]. Операционный материал направлялся на гистологическое исследование.

Согласно результатам гистологического исследования операционный материал — стенка кисты, представленная фиброзной тканью с хроническим воспалением, выстлана многорядным эпителием, т. е. результаты гистологического исследования подтверждали диагноз, выставленный в ходе клинико-инструментального обследования.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Через 6 мес. пациентам была выполнена контрольная КТ ОНП. Во всех случаях определялось полное удаление кисты, пневматизация пазух была восстановлена.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 35 лет, обратилась с жалобами на дискомфорт в проекции правой ВЧП, слизистое отделяемое из носа, заложенность носа. Вышеперечисленные жалобы беспокоили около 5 лет. В апреле 2019 г. выполнила МРТ головы, выявлены признаки кисты правой ВЧП. К ЛОР-врачу не обращалась. Обратилась к стоматологу для удаления 15 зуба (оно выполнено по стоматологическим показаниям). Затем вышеуказанные жалобы возобновились. По рекомендации стоматолога была выполнена КТ ОНП в октябре 2019 г., на котором выявлены признаки кисты правой ВЧП, обратилась к оториноларингологу. Рекомендовано оперативное лечение.

В условиях общей анестезии под эндоскопическим контролем 0-градусного ригидного эндоскопа наложено искусственное соустье в нижнем носовом ходе. Обнаружено: киста в области нижней стенки правой ВЧП. Киста пунктирована, оболочки удалены, содержимое аспирировано. Ревизия пазухи эндоскопом 70. Соустье закрыто.

По заключению гистологического исследования стенка кисты представлена фиброзной тканью (с хроническим воспалением вне обострения), выстланной призматическим эпителием с участками гиперплазии.

После оперативного лечения пациентка отметила улучшение состояния, дискомфорт в проекции пазухи, слизистое отделяемое из носа купированы, носовое дыхание улучшилось. Динамика данных КТ представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для диагностики патологии ОНП традиционными методами исследования являются КТ и МРТ. Конусно-лучевая КТ — значимый метод для исследования анатомических структур лицевого отдела головы, позволяющий выявить патологию зубочелюстной системы и ОНП, определить форму, размер, строение ВЧП и выбрать оптимальный хирургический подход [9].

Для дифференциальной диагностики риносинуситов рино- и одонтогенной природы необходима детальная визуализация кортикальной замыкательной пластинки дна верхней челюсти на всем протяжении. При подозрении на грибковое поражение пазух применяют мягкотканый режим КТ, что позволяет идентифицировать гиперинтенсивные включения, характерные для грибкового поражения [6].

В некоторых случаях при подозрении на опухолевую природу образования максиллярного синуса показано выполнение КТ с контрастированием или МРТ, которая имеет свои ограничения, так как не обеспечивает визуализацию костной ткани, чувствительна к утолщению слизистой оболочки.

Поскольку в настоящее время не существует единого мнения относительно показаний к оперативному лечению кист ВЧП, необходим индивидуальный подход к решению данного вопроса, оценка пользы и рисков, в особенности в случаях бессимптомного течения и случайного обнаружения кист [2].

В нашем исследовании показанием к оперативному лечению являлись клинические проявления кист, выявление кисты при выполнении КТ придаточных пазух носа, а также предстоящее стоматологическое лечение. Важно отметить, что при наличии даже небольшой кисты ВЧП в базальных отделах показано хирургическое лечение, так как обра-

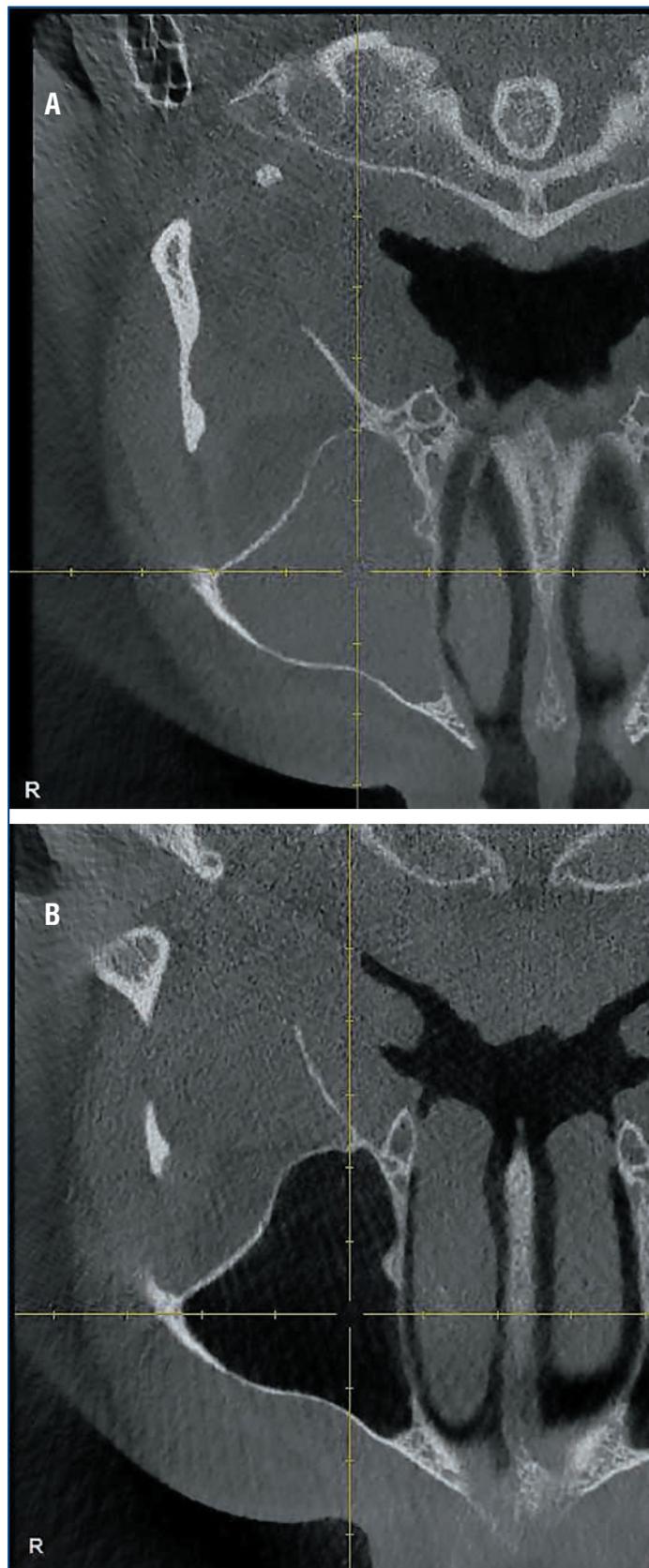


Рисунок. Пациентка, 35 лет. Скан КТ околоносовых пазух до (А) и через 6 мес. после (В) оперативного лечения.

А — правая верхнечелюстная пазуха заполнена кистой; В — правая верхнечелюстная пазуха свободна

Figure. Patient, female, 35 y.o. CT scan of paranasal sinuses before (A) and 6 months after (B) surgery.

A — maxillary sinus cyst on the right; B — maxillary sinus on the right is free

зование может иметь гнойное содержимое, что приведет к хроническому воспалению и неудачам последующего зубочелюстного лечения.

Как уже говорилось, нередко кисты являются случайной находкой при выполнении МРТ головного мозга или КТ верхней челюсти перед ортодонтическим лечением. Это ставит перед врачом вопрос о выборе тактики дальнейшего лечения. В случаях выявления блока соустья, больших размеров кисты (не менее ½ объема пазухи), объективных признаков воспаления и предстоящей процедуры синус-лифтинга показано удаление кисты. Если ортодонтическое лечение не планируется, киста имеет небольшие размеры, не вызывает обструкции естественного соустья, а жалобы отсутствуют, то такие пациенты подлежат динамическому наблюдению. В ходе исследования мы также проанализировали данные российских и зарубежных исследований относительно критериев для хирургического вмешательства, противоречий нашим результатам не выявлено [9, 10].

Хирургический доступ может быть осуществлен через средний или нижний носовые ходы (стойкое соустье не формируется, остиомеатальный лоскут укладывается на место). Нижняя антростомия значительно уменьшает технические сложности и предоставляет лучший обзор дистальных отделов синуса под эндоскопическим контролем [9].

Таким образом, наши выводы относительно показаний к оперативному лечению и хирургического доступа согласуются с имеющимися сведениями [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциальная диагностика кистоподобных образований ВЧП должна быть основана на клинических проявлениях, результатах лучевых методов исследования и динамического наблюдения пациентов со скудной симптоматикой. Оптимальным методом лечения кист ВЧП является эндоскопический эндоназальный способ с последующим морфологическим исследованием.

Несмотря на значительные достижения в развитии современных методов диагностики, визуализации и эндоскопического лечения кистоподобных образований придаточных пазух носа, в настоящее время еще остаются спорные вопросы относительно тактики ведения больных. Некоторые врачи придерживаются выжидательной тактики и динамического наблюдения. Требуется проведение дополнительных исследований с включением большего количества пациентов для изучения частоты выявления кист ВЧП, осложнений и рецидивов в послеоперационном периоде с целью разработки оптимальной тактики ведения таких пациентов.

Литература

1. Kanagalingam J., Bhatia K., Georgalas C. et al. Maxillary mucosal cyst is not a manifestation of rhinosinusitis: results of a prospective three-dimensional CT study of ophthalmic patients. *Laryngoscope*. 2009;119(1):8–12. DOI: 10.1002/lary.20037.
2. Бойко Н.В., Топоркова С.Ю. Частота бессимптомных кист верхнечелюстных пазух. *Российская ринология*. 2014;22(1):15–6.
3. Кадымова М.И. Кисты придаточных пазух носа. М.: Медицина; 1972.

4. Гурьев И.С. Диагностика, морфогенез и хирургическое лечение кист околоносовых пазух: дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
5. Карпищенко С.А., Баранская С.В., Карпищенко Е.С. Дифференциальная диагностика кист верхней челюсти и максиллярного синуса. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):60–64. DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190253.
6. Лопатин А.С., Нефедов В.С. Возможности эндоназальной эндоскопической хирургии в лечении кист верхнечелюстной пазухи. *Вестник оториноларингологии*. 2000;4:11–16.
7. Карпищенко С.А., Зубарева А.А., Чибисова М.А., Шавгулидзе М.А. Цифровая объемная томография в оториноларингологии. Практическое руководство. СПб.: Диалог; 2011.
8. Болознева Е.В., Карпищенко С.А., Павлов В.Е. Алгоритм хирургического лечения пациента с тяжелой формой тотального полипозного полисинусита. *РМЖ*. 2021;3:43–47.
9. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Баранская С.В., Карпов А.А. Малоинвазивный доступ к верхнечелюстной пазухе: особенности послеоперационного периода. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):4–12.
10. Hadar T., Shvero J., Nageris B.I., Yaniv E. Mucus retention cyst of the maxillary sinus: the endoscopic approach. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38(3):227–229. DOI: 10.1054/bjom.1999.0160.

References

1. Kanagalingam J., Bhatia K., Georgalas C. et al. Maxillary mucosal cyst is not a manifestation of rhinosinusitis: results of a prospective three-dimensional CT study of ophthalmic patients. *Laryngoscope*. 2009;119(1):8–12. DOI: 10.1002/lary.20037.
2. Boiko N.V., Toporkova S.Yu. Rate of asymptomatic cysts in maxillary sinuses. *Russian Rhinology*. 2014;22(1):15–16 (in Russ.).
3. Kadyмова M.I. Cysts of the paranasal sinuses. M.: Meditsina; 1972 (in Russ.).
4. Gur'yev I.S. Diagnosis, morphogenesis and surgical treatment of paranasal sinus cysts: thesis. M., 2004 (in Russ.).
5. Karpishchenko S.A., Baranskaya S.V., Karpishchenko Ye.S. Differential diagnosis of cysts of the upper jaw and maxillary sinus. *Consilium Medicum*. 2019;21(3):60–64 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.3.190253.
6. Lopatin A.S., Nefedov V.S. Possibilities of endonasal endoscopic surgery in the treatment of maxillary sinus cysts. *Bulletin of otorhinolaryngology*. 2000;4:11–16 (in Russ.).
7. Karpishchenko S.A., Zubareva A.A., Chibisova M.A., Shavgulidze M.A. Digital volumetric tomography in otorhinolaryngology. Practical Guide. SPb.: Dialog; 2011 (in Russ.).
8. Bolozneva E.V., Karpishchenko S.A., Pavlov V.E. Surgical treatment algorithm of a patient with severe form of total rhinosinusitis with nasal polyps. *RMJ*. 2021;3:43–47 (in Russ.).
9. Karpishchenko S.A., Vereshchagina O.E., Baranskaya S.V., Karpov A.A. Minimally invasive maxillary sinus approach: postop aspects. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(2):4–12 (in Russ.).
10. Hadar T., Shvero J., Nageris B.I., Yaniv E. Mucus retention cyst of the maxillary sinus: the endoscopic approach. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38(3):227–229. DOI: 10.1054/bjom.1999.0160.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карпищенко Сергей Анатольевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1124-193.

Зерницкий Александр Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры ЧЛХ и стоматологии хирургической ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-9185-3129.

Верещагина Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-9480-6547.

Болознева Елизавета Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии с клиникой, младший научный сотрудник отдела оториноларингологии НИИ неотложной хирургии и медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-0086-1997.

Зуева Евгения Александровна — соискатель кафедры оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Куприк Анастасия Игоревна — врач-оториноларинголог СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 109»; 192289, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2.

Контактная информация: Зуева Евгения Александровна, e-mail: lor.zueva.ea@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 11.07.2022.

Поступила после рецензирования 03.08.2022.

Принята в печать 26.08.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey A. Karpishchenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Clinic Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8,

Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1124-193.

Alexander Yu. Zernitsky — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Maxillofacial Surgery, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9185-3129.

Olga E. Vereschagina — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Clinic Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9480-6547.

Elizaveta V. Bolozneva — C. Sc. (Med.), Assistant of the Clinic Department of Otorhinolaryngology, Junior Researcher of the Department of Otorhinolaryngology of the Research Institute for Surgery and Emergency Medicine, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0086-1997.

Evgeniya A. Zueva — Candidate of the Clinic Department of Otorhinolaryngology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation.

Anastasia I. Kuprik — otolaryngologist, City Outpatient Clinic No. 109; 8, bldn. 2, Oleko Dundich str., St. Petersburg, 192289, Russian Federation.

Contact information: Evgeniya A. Zueva, e-mail: lor.zueva.ea@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 11.07.2022.

Revised 03.08.2022.

Accepted 26.08.2022.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!