



PMЖ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Инфекционные болезни

MAIN TOPIC
INFECTIOUS DISEASES



ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ГРИППА, ОРВИ И COVID-19²

Триаза
Вирин[®]



ПРЯМОЕ ДЕЙСТВИЕ

ПРЯМАЯ ЗАБОТА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ: ИНГИБИРОВАНИЕ СИНТЕЗА ВИРУСНЫХ РНК
И РЕПЛИКАЦИИ ГЕНОМНЫХ ФРАГМЕНТОВ

- НАПРЯМУЮ ДЕЙСТВУЕТ НА РНК - ВИРУСЫ,
ОСТАНАВЛИВАЯ ИХ РАЗМНОЖЕНИЕ
- РЕКОМЕНДОВАН МИНЗДРАВОВОМ РФ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ГРИППА И ОРВИ¹ КАК СРЕДСТВО С ДОКАЗАННОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ³
- ОБЛАДАЕТ ВЫСОКИМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ⁴
- ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ
ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19



WWW.TRIAZAVIRIN.RU

1. Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» Министерства здравоохранения РФ, 2022 г., Клинические рекомендации «ОРВИ у взрослых» Министерства здравоохранения РФ, 2021 г.

2. Инструкция по медицинскому применению: Триазавирин[®], ЛП-002604.

3. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарат Риамиловир в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Антибиотики и химиотерапия. 2021, Том 66, №5-6 Сабитов А.У и соавт. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарат Риамиловир в терапии гриппа. Антибиотики и химиотерапия. 2021, Том 66, №5-6 Сабитов А.У и соавт.

4. «Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией». Вереvщиков В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Антибиотики и химиотерапия, 2018, Т. 63, № 7-8.

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 7, № 11, 2023

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

О.Ю. Агапова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

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 30 000 экз. Заказ № 340351

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

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение», указаны на сайте <https://www.rusmedreview.com>

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 2022 – 0,846

▲ — на правах рекламы
Свободная цена

Дата выхода в свет

30.11.2023

Главный редактор номера — академик РАН А.В. Горелов

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения
Е.В. Мелехина, Д.В. Преображенская,
А.Д. Музыка, Е.Ю. Солдатова, А.В. Горелов 704

Анализ влияния различных схем терапии на течение вирусных инфекций респираторного тракта у детей
С.В. Николаева, Ю.Н. Хлыповка, А.В. Горелов 713

Применение оксиэтиламмония метилфеноксиацетата для лечения острых респираторных вирусных инфекций на амбулаторном этапе
Е.В. Эсауленко, К.Е. Новак, А.Д. Иброхимова,
М.Г. Позднякова, А.Л. Балашов, Е.Ю. Ногинова 718

Состояние вегетативной адаптации у пациентов с хроническим описторхозом
Е.Ю. Плотникова, Н.В. Карбышева, М.А. Никонорова,
О.В. Бесхлебцова, М.Э. Иванова, М.А. Синьков,
Е.В. Каннер, И.Д. Каннер 725

Влияние пандемии COVID-19 на психологическое благополучие студентов и преподавателей медицинских высших учебных заведений
Г.Г. Марьин, Е.А. Медведева, Н.И. Усольцева, Г.А. Горбешко,
О.А. Свитиц, К.А. Зыков, А.А. Плоскирева, Д.А. Назаров,
М.А. Кинкулькина, К.Г. Романова, М.В. Черногорова 733

ОБЗОРЫ

SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию?
Д.В. Печуров, А.А. Романова, О.А. Савватеева,
А.А. Тяжева, А.В. Горелов 742

Факторы риска развития COVID-19: иммунологические аспекты
Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова, И.Е. Павлова 751

К вопросу об антивирусной терапии COVID-19
Ю.А. Ларченко, О.Ю. Агапова, Г.Г. Марьин,
О.Е. Вахрушкина, М.В. Кухаренок, С.Ю. Нистор,
Т.Ф. Гусева, Е.А. Медведева, К.А. Зыков 759

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Листерийный менингоэнцефалит: особенности течения и диагностики (клиническое наблюдение)
З.Г. Тагирова, М.В. Нагибина, В.В. Макашова,
Ж.Б. Понежева, С.В. Шабалина, Л.Ц. Митрикова 766

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 Info-Sana, Одесса, Украина

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

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ 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

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

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

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

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

Драпкина Оксана Михайловна, академик 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

Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., доцент, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ 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, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

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

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

Шевцов Максим Алексеевич, д.б.н., профессор, Клиника рехтс дер Изар Технического Университета Мюнхена, Мюнхен, Германия

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

Russian Medical Inquiry

T. 7, № 11, 2023

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

Olga Yu. Agapova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

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, Electrozavodskaya str.,
Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 30,000 copies. Order № 340351

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).

▲ — for publicity

Open price

Date of issue:

November 30, 2023

Chief Editor of the Issue — Academician of RAS Aleksandr V. Gorelov

Contents

ORIGINAL RESEARCH

**Recurrent respiratory infections
and active herpesvirus infections in children:
problems and solutions**
*E.V. Melekhina, D.V. Preobrazhenskaia, A.D. Muzyka,
E.Yu. Soldatova, A.V. Gorelov* 704

**Effect of various treatment regimens
on the course of viral respiratory
infections in children**
S.V. Nikolaeva, Yu.N. Khlypovka, A.V. Gorelov 713

**Oxyethyl ammonium methyl phenoxy acetate
for the outpatient treatment of acute
respiratory viral infections**
*E.V. Esaulenko, K.E. Novak, A.D. Ibrokhimova,
M.G. Pozdnyakova, A.L. Balashov, E.Yu. Noginova* 718

**Vegetative adaptation in patients
with chronic opisthorchiasis**
*E.Yu. Plotnikova, N.V. Karbysheva, M.A. Nikonorova,
O.V. Beskhlebova, M.E. Ivanova,
M.A. Sinkov, E.V. Kanner, I.D. Kanner* 725

**Effect of the COVID-19 pandemic
on the psychological well-being of students
and teachers of medical higher
education institutions**
*G.G. Mar'in, E.A. Medvedeva, N.I. Usol'ceva, G.A. Gorbeshko,
O.A. Svitich, K.A. Zykov, A.A. Ploskireva, D.A. Nazarov,
M.A. Kinkul'kina, K.G. Romanova, M.V. Chernogorova* 733

REVIEW ARTICLES

**SARS-CoV-2: what allowed the virus
to cause a long-term pandemic?**
*D.V. Pechkurov, A.A. Romanova, O.A. Savvateeva,
A.A. Tyazheva, A.V. Gorelov* 742

**Risk factors of COVID-19:
immunological aspects**
T.V. Glazanova, E.R. Shilova, I.E. Pavlova 751

Antiviral therapy for COVID-19
*Yu.A. Larchenko, O.Yu. Agapova, G.G. Mar'in,
O.E. Vakhrushkina, M.V. Kukharenok, S.Yu. Nistor,
T.F. Guseva, E.A. Medvedeva, K.A. Zykov* 759

CLINICAL PRACTICE

**Listeria meningoenzephalitis: specifics
of its course and diagnosis (case report)**
*Z.G. Tagirova, M.V. Nagibina, V.V. Makashova,
Zh.B. Ponezheva, S.V. Shabalina, L.Ts. Mitrikova* 766

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. Gubergrits, 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

Yuri S. Smolkin, Associate Professor, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, 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. Vigel', 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, Academician 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, Academician 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. Sverzhewsky 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, Corresponding Member of RAS, 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

Maxim A. Shevtsov, Professor, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

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

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2

Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения

Е.В. Мелехина^{1,2}, Д.В. Преображенская¹, А.Д. Музыка¹, Е.Ю. Солдатова¹, А.В. Горелов^{1,3}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ГАУЗ МО «Химкинская ОБ», Химки, Россия³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: рекуррентные респираторные инфекции (РРИ) у детей являются медико-социальной проблемой. Реактивация латентных форм герпесвирусных инфекций (ГВИ) признают одной из ведущих причин возникновения РРИ и регистрируют среди детей с частотой до 40%. Обсуждаются варианты терапии детей с РРИ с учетом активности ГВИ и коррекции нарушений иммунной системы.

Цель исследования: оценка эффективности препарата инозин пранобекс (Нормомед®) в терапии детей с РРИ и активными ГВИ.

Материал и методы: обследованы 96 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет, обратившихся амбулаторно с жалобами на РРИ с лабораторно подтвержденной активной ГВИ. Пациенты получали препарат (Нормомед®) в дозировке 50–75 мг/кг/сут 3 курсами по 10 дней с перерывами на 10 дней. Через 5±1 нед. после окончания терапии проводилось контрольное клинико-лабораторное и вирусологическое обследование. Оценивали характер эпизодов ОРВИ в течение периода наблюдения, а также активность ГВИ в динамике.

Результаты исследования: снижение частоты и тяжести респираторных заболеваний на фоне терапии зафиксировано у 94% детей. Уменьшалась выраженность лихорадочного синдрома в 2 раза ($p=0,035$), нормализовалось состояние ротоглотки у 66,7% детей ($p<0,01$), снижалась выраженность лимфопролиферативного синдрома у 62,5% (гипертрофия небных миндалин — у 52,1%, лимфоаденопатия — у 50,6%, гепатомегалия — у 55,3%, спленомегалия — у 66,7%). На фоне лечения препаратом инозин пранобекс регистрировали уменьшение активности ГВИ у 88,6% детей. Снижалось количество активных герпесвирусов. Наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с активными формами вируса герпеса человека 6А/В (с 78,1 до 12,5%), вируса Эпштейна — Барр (с 45,8 до 7,3%) и вируса простого герпеса 1-го типа (с 14,6 до 1,0%) ($p<0,01$).

Заключение: настоящее исследование позволило установить достоверные положительные изменения в соматическом и вирусологическом статусе детей с РРИ и ГВИ после курса терапии препаратом инозин пранобекс, обладающим противовирусным и иммуномодулирующим эффектами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ежемесячные респираторные инфекции, рецидивирующие респираторные инфекции, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса человека 6А/В, дети, инозин пранобекс, Нормомед.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мелехина Е.В., Преображенская Д.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Горелов А.В. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):704–712. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2.

Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions

E.V. Melekhina^{1,2}, D.V. Preobrazhenskaia¹, A.D. Muzyka¹, E.Yu. Soldatova¹, A.V. Gorelov^{1,3}¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²Khimki Regional Hospital, Khimki, Russian Federation³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: recurrent respiratory infections (RRI) in children are a relevant medical and social issue. Reactivation of latent herpes simplex virus (HSV) infections is recognized as one of the leading causes of recurrent respiratory infections. Its rate in children is up to 40%. Therapeutic options for recurrent respiratory infections in children are discussed given the activity of HSV infections and immune disorder treatment.

Aim: to assess the efficacy of inosine pranobex (Normomed®) for recurrent respiratory infections and active HSV infection in children.

Patients and Methods: we examined 96 children aged 3–17 years who requested medical care in an outpatient department with complaints typical of recurrent respiratory infections and laboratory-confirmed active HSV infection. Children received inosine pranobex (50–75 mg/kg/day) in three 10-day courses (10-day breaks). 5±1 weeks after finishing therapy, control clinical and laboratory tests and virology were performed. The nature of ARI episodes during the follow-up period and HSV infection activity over time were evaluated.

Results: during treatment, a reduction in the rate and severity of respiratory diseases was reported in 94% of children. Fever severity decreased twice ($p=0.035$), oropharynx condition improved in 66.7% ($p<0.01$), and the severity of lymphoproliferative syndrome reduced in 62.5%

(tonsil hypertrophy in 52.1%, lymphadenopathy in 50.6%, hepatomegaly in 55.3%, splenomegaly in 66.7%). During treatment with inosine pranobex, a decrease in HSV infection activity was reported in 88.6% of children. The active HSV count also decreased. A significant ($p < 0.01$) reduction in the percentage of patients with active HHV 6A/B (from 78.1% to 12.5%), Epstein–Barr virus (from 45.8% to 7.3%), and HSV type 1 (from 14.6% to 1.0%) was reported.

Conclusion: significant improvement in the somatic and virological status of children with recurrent respiratory infections and HSV infection after a course of inosine pranobex, which is characterized by antiviral and immunomodulatory effects, was established.

KEYWORDS: monthly respiratory infections, recurrent respiratory infections, Epstein–Barr virus, human herpes virus 6A/B, children, inosine pranobex, Normomed.

FOR CITATION: Melekhina E.V., Preobrazhenskaia D.V., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu., Gorelov A.V. Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):704–712 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-2.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции дыхательных путей являются одними из наиболее распространенных заболеваний у детей и подростков и представляют собой одну из основных причин госпитализации в этой популяции. Частые рецидивы респираторных заболеваний создают психологический и физический дискомфорт для детей и родителей, снижают качество жизни, нередко приводят к назначению антибактериальных препаратов, в том числе необоснованному (что особенно актуально в условиях растущей антибиотикорезистентности), а также несут значительные финансовые расходы как для семьи, так и для государства [1–5]. В литературе обсуждалась связь рецидивирования респираторных инфекций с различными факторами, в том числе с состоянием иммунной системы [6], аллергическими заболеваниями [7], нарушениями микробиоты кишечника [8, 9], герпесвирусными инфекциями [10] и др. Согласно современным представлениям пациент с рецидивирующими респираторными инфекциями (РРИ) в половине случаев — это нормальный ребенок, который переносит ОРВИ 8–12 раз в год, реже — ребенок с атопическим заболеванием (30%), другими хроническими заболеваниями (10%), иммунодефицитом (10%)¹.

Для практикующих врачей РРИ представляют проблему как с точки зрения диагностики, так и с позиций подхода к лечению. С учетом преимущественно вирусной этиологии заболевания, а также возрастных аспектов выбор препаратов ограничен. На первый план выходят профилактические подходы, которые позволяют минимизировать частоту эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) и снизить их тяжесть, избежав развития осложнений и необходимости назначения антибактериальных препаратов.

Препарат инозин пранобекс имеет многолетнюю историю применения и эффективен в отношении вирусных инфекций, в том числе герпесвирусных инфекций (ГВИ) [11], а в последние годы описано применение инозина пранобекса у пациентов с коронавирусной инфекцией [12–14]. С.Р. Jayanthi et al. в 2022 г. [15] показали, что у пациентов с COVID-19 легкой и средней тяжести препарат улучшает клинические показатели, увеличивает цитотоксичность, опосредованную естественными клетками-киллерами, инфицированными вирусом клеток в качестве раннего иммунного ответа на вирусную инфекцию и усиливает экспрессию лиганда NKG2D.

Ранее нами проводились исследования эффективности различных схем лечения детей с ГВИ и ежемесячными ОРИ. Была показана необходимость лечения детей с РРИ

и активными ГВИ, а также подтверждена эффективность препарата Нормомед® у данной категории пациентов с активной инфекцией ВГЧ-6А/В [16] и другими активными ГВИ как в моноварианте, так и при их сочетанных формах. Однако оценка эффективности более длительного курса терапии препаратом Нормомед® (согласно инструкции производителя) с использованием критерия Уилкоксона и в более крупных выборках пациентов не проводилась.

Цель исследования: оценка эффективности препарата инозин пранобекс (Нормомед®) в терапии детей с РРИ и активными ГВИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились пациенты, обратившиеся амбулаторно с жалобами на рецидивирующие инфекции органов респираторного тракта с лабораторно подтвержденной активной ГВИ. Было обследовано 96 пациентов, из них 50 (52,1%) девочек, в возрасте от 3 до 17 лет: 58 (60,4%) детей младше 7 лет, 38 (39,6%) детей в возрасте 7 лет и старше (медиана возраста 6 (Q₁; Q₃: 3; 8) лет).

Проводились комплексное клинико-лабораторное обследование, оценка активности ГВИ (вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус герпеса человека типа 6А/В (ВГЧ-6А/В)). Лабораторная диагностика указанных ГВИ осуществлялась посредством прямых и косвенных методов: определение ДНК вирусов в крови и мазках из ротоглотки методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени в образцах периферической крови; детекция ранних антигенов вируса в крови и мазках из ротоглотки (быстрый культуральный метод (vego, u937)), поздних антигенов (непрямая реакция иммунофлуоресценции), определение вирус-специфических IgM и IgG. Активная инфекция устанавливалась при наличии виремии, латентная — при повышении уровня IgG без виремии и/или детекции ДНК вируса в мазке из ротоглотки при отсутствии в крови.

Критерии включения в исследование: возраст от 3 до 17 лет; ежемесячные респираторные инфекции за прошедшие 6 мес.; лабораторно подтвержденная активная форма ГВИ, установленная на момент включения в исследование; подписанное информированное согласие родителей или законных представителей.

Критерии невключения в исследование: хронические заболевания в стадии декомпенсации (органическое поражение ЦНС, патология сердечно-сосудистой системы, почечная

¹ Approach to the child with recurrent infections, 2022. (Electronic resource.) URL: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-recurrent-infections> (access date: 01.08.2023).

и печеночная недостаточность), онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, индивидуальная гиперчувствительность к компонентам исследуемого препарата.

Всем пациентам назначали препарат инозин пранобекс (Нормомед®, АО «Валента Фарм», Россия, ЛП-004700, ЛП-№ (002470)-(РГ-РУ)) в дозировке 50–75 мг/кг/сут в зависимости от тяжести состояния (с учетом выраженности интоксикации, длительности заболевания и выраженности катарального синдрома) курсами по 10 дней: 83 (86%) ребенка получали таблетки, 13 (14%) детей — сироп. Всего проведено 3 курса с перерывами по 10 дней (суммарно продолжительность курса терапии составила 50 дней). Через 5±1 нед. после завершения терапии выполняли контрольное обследование, включавшее клинический анализ крови, выделение ДНК ВЭБ, ВГЧ-6А/В, ЦМВ, ВПГ-1 прямыми методами в крови и материале мазков из ротоглотки и определение специфических IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Также проводилось повторно УЗИ органов брюшной полости для оценки выраженности гепатодуоденального синдрома как одного из проявлений ГВИ.

Задачи исследования:

1. Оценка клинической эффективности препарата инозин пранобекс (Нормомед®) у детей.
2. Оценка симптомов интоксикационного, катарального и лимфопролиферативного синдромов у детей с РРИ до и после терапии.
3. Оценка количества активных герпесвирусов у детей с РРИ до и после терапии.
4. Оценка доли пациентов с активной инфекцией каждого из изучаемых герпесвирусов до и после терапии.

На момент включения в исследование у всех детей были выявлены активные формы ГВИ. При этом у 57,3% (55 детей) — моногерпесвирусная инфекция и у 42,7% (41 ребенок) — ГВИ сочетанной этиологии. Наиболее часто выявлялся активный ВГЧ-6А/В — у 75 (78,1%) детей, вторым по частоте был ВЭБ — 44 (45,8%), ВПГ-1 выявлен у 14 (14,6%) детей, ЦМВ — у 9 (9,4%). В этиологической структуре ГВИ наиболее часто встречались моноинфекция ВГЧ-6А/В — 35 (36,5%) случаев, сочетание ВГЧ-6А/В + ВЭБ — 23 (24,0%) случая и моноинфекция ВЭБ — 16 (16,7%) случаев, несколько реже обнаруживалась сочетанная инфекция ВГЧ-6А/В + ВПГ — у 9 (9,4%) пациентов (рис. 1).

Для статистической обработки данных использовали программу StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные переменные представлены как медиана (Me) и квартили (Q1; Q3), для категориальных переменных указаны абсолютные значения и доли (%). Проводили анализ связанных совокупностей с использованием критерия Уилкоксона, теста Макнемара. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленными задачами мы проводили оценку эффективности терапии в несколько этапов. На первом этапе оценивали общую клиническую эффективность проводимой нами терапии. Для этого определяли количество и качество ОРИ в течение всего периода наблюдения.

Улучшение фиксировали при отсутствии острых респираторных заболеваний в течение периода от начала терапии (3 мес.); частичное улучшение — в случае уменьше-

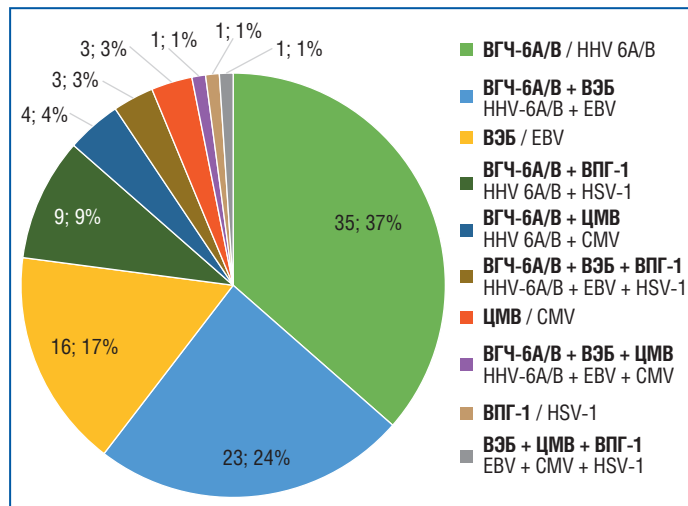


Рис. 1. Структура активных ГВИ у детей с РРИ

Fig. 1. Pattern of active HSV infections in children with recurrent respiratory infections

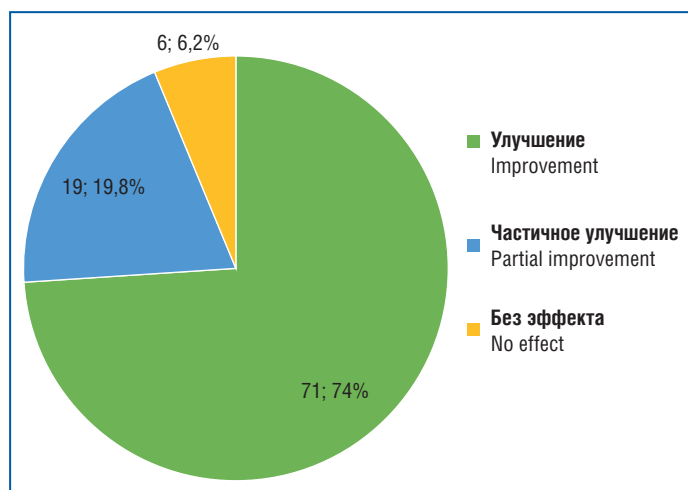


Рис. 2. Клиническая эффективность терапии

Fig. 2. Clinical efficacy of therapy

ния числа эпизодов и/или снижения тяжести течения ОРИ. При сохраняющихся ежемесячных респираторных заболеваниях констатировали отсутствие эффекта. В подавляющем большинстве наблюдений удалось добиться улучшения состояния (рис. 2).

В целом курсовое применение препарата Нормомед® приводило к снижению частоты и тяжести респираторных заболеваний у детей в течение 3 мес. от начала терапии в 93,8% (n=90) наблюдений.

Для решения второй задачи был проведен анализ динамики клинических проявлений.

До лечения повышение температуры имело место у 10 детей: субфебрильная температура — у 9 (9,4%) детей, из них у 5 в течение 1 мес. и более, фебрильная — у 1 (1%) ребенка. После терапии в этой группе у 7 (70%) детей наблюдалась нормализация, у 3 (30%) — сохранялась повышенная температура (табл. 1).

Таким образом, на фоне курса терапии препаратом Нормомед® мы наблюдали достоверное уменьшение выраженности лихорадочного синдрома: купирование фебрильной лихорадки и уменьшение доли пациентов с субфебрилитетом в 2 раза.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от температуры тела

Table 1. Distribution of patients by body temperature

Температура тела Body temperature	До лечения Before treatment		После лечения After treatment		p
	n	%	n	%	
Нормальная / Normal	86	89,6	92	95,8	0,035
Субфебрильная / Subfebrile	9	9,4	4	4,2	
Фебрильная / Fever	1	1,0	0	0,0	

Динамику катарального синдрома у детей с РРИ мы оценивали на основании изменений фарингоскопической картины, полученной при осмотре детей.

Выраженность гиперемии ротоглотки у пациентов была минимальной и не имела статистически значимых изменений в динамике (p=0,127). Гиперемия ротоглотки отсутствовала у 78 (81,2%) детей на начальном этапе наблюдения и у 86 (89,6%) при повторном осмотре. Выраженность симптома несколько снизилась, после лечения отсутствовали пациенты с яркой гиперемией (рис. 3).

Среди тех 18 пациентов, у которых наблюдалась гиперемия, были отмечены положительные изменения: в 12 (66,7%) случаях состояние ротоглотки нормализовалось, у 5 (27,8%) детей динамика отсутствовала.

Для анализа выраженности гранулярного фарингита были использованы следующие критерии:

- ♦ единичные лимфоидные фолликулы;
- ♦ лимфоидные фолликулы покрывают менее 1/3 видимой части задней стенки глотки (ЗСГ);
- ♦ лимфоидные фолликулы покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части ЗСГ;
- ♦ лимфоидные фолликулы покрывают более 1/2 видимой части ЗСГ.

На начальном этапе проявления гранулярного фарингита наблюдались у большинства (85 (88,6%)) детей. После проведенного лечения доля детей с единичными фолликулами увеличилась до 25 (26%), а выраженность гранулярного фарингита снизилась (p<0,001; табл. 2).

Среди тех пациентов, которые имели проявления гранулярного фарингита до назначения терапии, наблюдались следующие изменения: состояние нормализовалось у 16 (18,8%), положительная динамика отмечена у 13 (15,3%), отсутствовали изменения у 51 (60%) ребенка.

Таблица 2. Динамика выраженности фарингита

Table 2. Changes in pharyngitis severity over time

Выраженность гранулярного фарингита Severity of granular pharyngitis	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p
	n	%	n	%	
Единичные лимфоидные фолликулы / Single lymphoid follicles	11	11,5	25	26,0	<0,001
Лимфоидные фолликулы покрывают менее 1/3 видимой части ЗСГ Lymphoid follicles cover less than 1/3 of visible posterior pharyngeal wall	17	17,7	19	19,8	
Лимфоидные фолликулы покрывают от 1/3 до 1/2 видимой части ЗСГ Lymphoid follicles cover 1/3 to 1/2 of visible posterior pharyngeal wall	48	50,0	39	40,6	
Лимфоидные фолликулы покрывают более 1/2 видимой части ЗСГ Lymphoid follicles cover more than 1/2 of visible posterior pharyngeal wall	20	20,8	13	13,5	

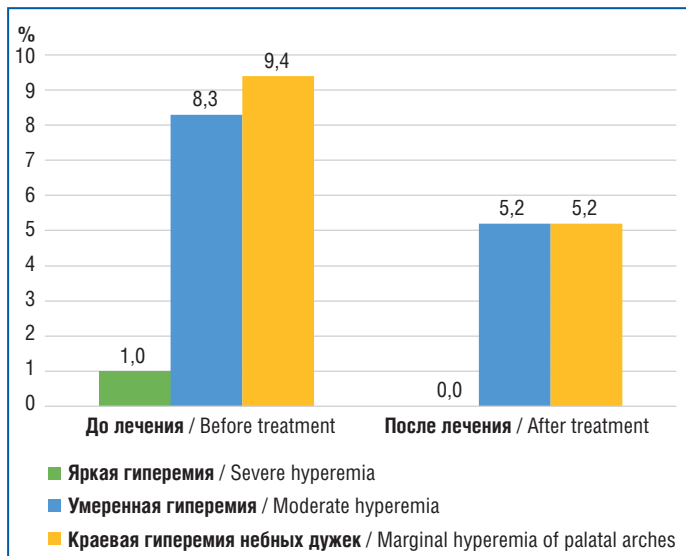


Рис. 3. Динамика выраженности гиперемии ротоглотки

Fig. 3. Changes in oropharynx erythema over time

Таким образом, у 34,1% пациентов мы наблюдали уменьшение зернистости ЗСГ на фоне проводимого курса терапии.

Лимфопролиферативный синдром является одним из ведущих проявлений активной ГВИ у детей, длительно сохраняющимся даже после уменьшения числа эпизодов ОРВИ. Он включает гипертрофию лимфоидной ткани аденоиднозиллярной зоны, регионарную и генерализованную лимфоаденопатию, гепатолиенальный синдром. В нашем исследовании не было технической возможности оценить выраженность гипертрофии аденоидов у всех пациентов. Однако все остальные проявления лимфопролиферативного синдрома были проанализированы (табл. 3).

Гипертрофия миндалин была распространенным симптомом у детей с РРИ и активной ГВИ. Только у 25 (26%) пациентов ткани миндалин не выступали из-за небных дужек. Большинство детей имели увеличение миндалин до 1-й или 2-й степени (см. табл. 3). После лечения снизилась доля пациентов с гипертрофией, а также наблюдалось уменьшение выраженности увеличения миндалин (p<0,001). Среди детей с гипертрофией у 20 (28,2%) наблюдалась полная нормализация размеров миндалин после лечения, у 17 (23,9%) — значительная положительная динамика. В 30 (42,3%) случаях размеры миндалин не изменились.

Таблица 3. Динамика проявлений лимфопролиферативного синдрома
Table 3. Changes in lymphoproliferative syndrome severity over time

Проявление лимфопролиферативного синдрома Signs of lymphoproliferative syndrome		До лечения Before treatment		После лечения After treatment		p
		n	%	n	%	
Миндалины Tonsils	Ткани миндалин не выступают из-за небных дужек / Tonsils do not protrude beyond palatal arches	25	26,0	43	44,8	<0,001
	Ткани миндалин занимают менее 1/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева (1-я степень) / Tonsils occupy less than 1/3 of the distance from the anterior palatal arch to the uvula or midline pharynx (grade 1)	30	31,2	26	27,1	
	Гипертрофированная паренхима заполняет 2/3 расстояния от края передней небной дужки до язычка или срединной линии зева (2-я степень) / Hypertrophic parenchyma occupies 2/3 of the distance from the anterior palatal arch to the uvula or midline pharynx (grade 2)	32	33,3	22	22,9	
	Миндалины доходят до язычка мягкого неба, соприкасаются между собой или заходят друг за друга (3-я степень) / Tonsils reach the uvula, touch each over, or overlap (grade 3)	9	9,4	5	5,2	
Лимфатические узлы Lymph nodes	Не увеличены (10 мм и менее, единичные) / No enlargement (10 mm or less, single)	13	13,5	27	28,1	<0,001
	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в одной области (1-я степень) / Enlargement >10 mm, 3 or more lymph nodes in the group in 1 region (grade 1)	26	27,1	35	36,5	
	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в двух областях (2-я степень) / Enlargement >10 mm, 3 or more lymph nodes in the group in two regions (grade 2)	16	16,7	18	18,8	
	Лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в трех и более областях (3-я степень) / Enlargement >10 mm, 3 or more lymph nodes in the group in 3 or more regions (grade 3)	41	42,7	16	16,7	
Печень Liver	Не увеличена / No enlargement	49	51,0	67	69,8	<0,001
	Гепатомегалия / Hepatomegaly	47	49,0	29	30,2	
Селезенка Spleen	Не увеличена / No enlargement	90	93,8	92	95,8	0,414
	Спленомегалия / Splenomegaly	6	6,2	4	4,2	

Проведен анализ динамики выраженности лимфоаденопатии. Увеличение лимфатических узлов имело место более чем у 85% детей, у большинства из них (41–42,7%) — до 3-й степени (лимфатические узлы более 10 мм, 3 узла и более в группе в трех и более областях). На фоне этиотропной терапии не только увеличилась доля (27 (28,1%)) детей с нормальными размерами лимфатических узлов, но и сократилась выраженность лимфоаденопатии. Только у 16 (16,7%) детей сохранялось увеличение до 3-й степени. Положительная динамика наблюдалась у 25 (30,1%) детей, нормализация показателя — у 17 (20,5%).

Увеличение печени имело место у половины детей до противовирусной терапии, у трети пациентов — после проведенного лечения ($p < 0,001$). Динамика размеров печени на фоне противовирусного лечения препаратом Нормомед® характеризовалась нормализацией у 15 (31,9%) детей, улучшением у 11 (23,4%), размеры печени не изменились у 19 (40,4%) пациентов.

Увеличение селезенки у пациентов наблюдалось редко (менее чем в 10% случаев) и не имело статистически значимых изменений в динамике. Из 6 детей со спленомегалией на начальном этапе у 4 (66,7%) наблюдалась нормализация размеров селезенки после проведенного лечения.

Результаты оценки динамики клинических проявлений представлены на рисунке 4.

Таким образом, у пациентов зарегистрирована значимая положительная динамика не только по количеству эпи-

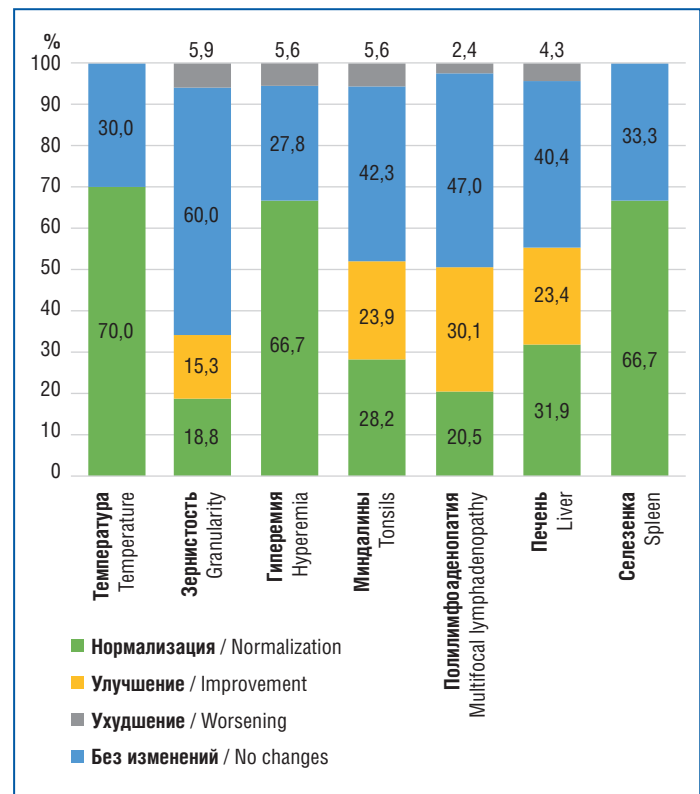


Рис. 4. Динамика клинических проявлений
Fig. 4. Changes in clinical signs over time

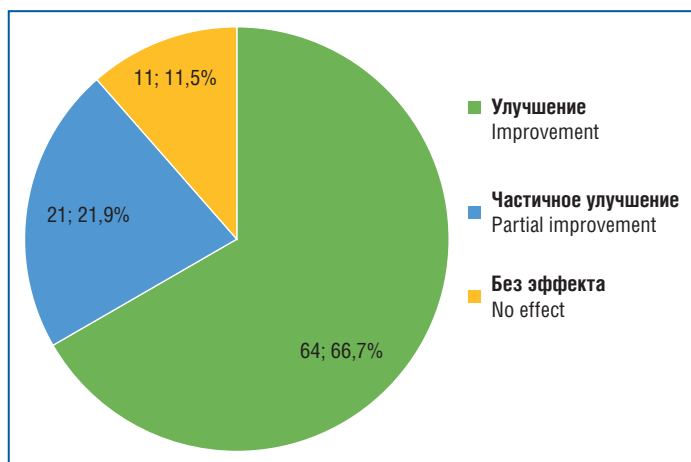


Рис. 5. Вирусологическая эффективность терапии
Fig. 5. Virological efficacy of treatment

зодов ОРИ, но и по отдельным симптомам активных ГВИ. Достоверные различия зафиксированы в динамике лихорадки (купирование фебрильной и уменьшение доли субфебрильной в 2 раза), состояния слизистых ротоглотки (в 66,7%), сокращения размеров миндалин (52,1%), лимфатических узлов (50,6%) и печени (54,3%).

Для решения третьей задачи мы оценивали противовирусную эффективность терапии на основании специально разработанных критериев.

При отсутствии лабораторных маркеров активной ГВИ после окончания курса терапии диагностировалось улучшение. У пациентов с сочетанной инфекцией переход одного из прежде активных вирусов в латентную форму свидетельствовал о частичном улучшении.

После проведенного лечения препаратом Нормомед® улучшение имело место у 85 (88,6%) детей (рис. 5).

Таким образом, на фоне лечения уменьшение активности ГВИ регистрировали несколько реже, чем клиническое улучшение. Подобный факт объясняется «запаздыванием» лабораторных показателей активности ГВИ относительно клинических проявлений заболевания.

Для решения последней, четвертой, задачи был проведен анализ активности каждого из вирусов до и после лечения (табл. 4).

Основным критерием включения в исследование была верификация активной формы ГВИ, однако у 41,7% детей мы верифицировали ГВИ сочетанной этиологии, при которой часть вирусов находилась в латентной форме, а другие были активны.

Таким образом, продемонстрирована противовирусная активность препарата Нормомед® в отношении всех изучаемых видов герпесвирусов: ВПГ-1, ВГЧ-6А/В, ВЭБ, ЦМВ.

Также было проанализировано общее количество активных ГВИ на двух этапах наблюдения (рис. 6).

На начальном этапе все дети имели активные ГВИ, тогда как после завершения курса этиотропной терапии у 76 (79,2%) пациентов не было зафиксировано активных ГВИ ($p < 0,001$). У детей с РРИ и ГВИ чаще выявляются ВГЧ-6А/В, ВЭБ и их сочетания. При динамическом наблюдении после проведенного лечения наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В (с 78,1 до 12,5%), ВЭБ (с 45,8 до 7,3%), ВПГ-1 (с 14,6 до 1,0%). Также достоверно снижалось количество активных вирусов. Если до терапии у 41,7% паци-

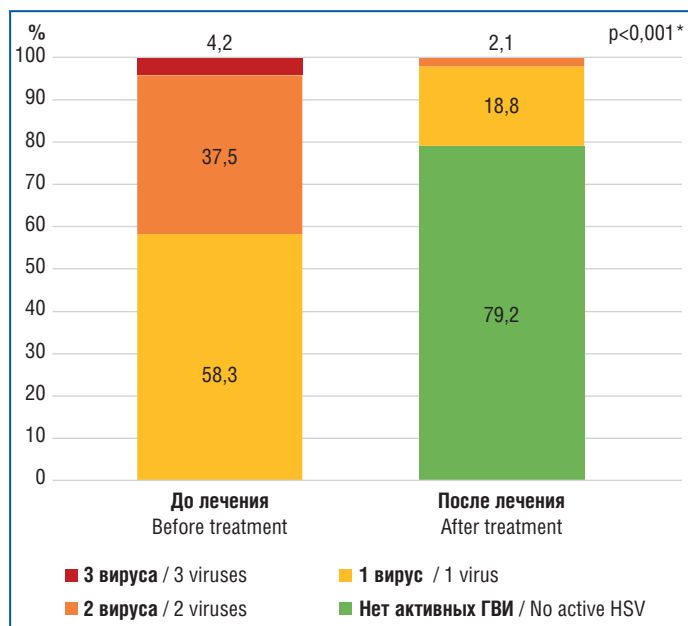


Рис. 6. Динамика количества активных ГВИ
Fig. 6. Changes in active HSVs over time

Таблица 4. Активность ГВИ в динамике
Table 4. HSV infection activity over time

Активность ГВИ / HSV infection activity	До лечения / Before treatment		После лечения / After treatment		p	
	n	%	n	%		
ВГЧ-6А/В / HHV-6A/B	Нет / No	9	9,4	13	13,5	<0,001
	Активная / Active	75	78,1	12	12,5	
	Латентная / Latent	12	12,5	71	74,0	
ВЭБ / EBV	Нет / No	28	29,2	30	31,2	<0,001
	Активная / Active	44	45,8	7	7,3	
	Латентная / Latent	24	25,0	59	61,5	
ЦМВ / CMV	Нет / No	66	68,8	69	71,9	0,850
	Активная / Active	9	9,4	2	2,1	
	Латентная / Latent	1	21,9	25	26,0	
ВПГ-1 / HSV-1	Нет / No	76	79,2	76	79,2	<0,001
	Активная / Active	14	14,6	1	1,0	
	Латентная / Latent	6	6,2	19	19,8	

ентов зарегистрированы ГВИ сочетанной этиологии, то после терапии их количество уменьшилось в 2 раза (до 20,9%) и отсутствовали сочетания сразу трех активных герпесвирусов. Следовательно, можно говорить о вирусологической активности препарата в отношении всех анализируемых вариантов герпесвирусов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема РРИ у детей является не только медицинской, но и социальной. У детей с РРИ младше 7 лет без своевре-

менной диагностики и выявления причин этого состояния формируется хроническая соматическая патология более чем в половине случаев уже к 16 годам.

Причины РРИ у детей могут быть самыми различными: аллергические заболевания, врожденные пороки, заболевания органов и систем, не диагностированные ранее, а также первичные иммунодефицитные состояния [6–9]. Однако при исключении вышеперечисленных причин практикующий врач сталкивается с ситуацией, когда более чем в половине случаев дети с рекуррентными ОРВИ не имеют хронических заболеваний, но тем не менее продолжают болеть каждый месяц.

Герпесвирусные инфекции являются пантропными, повсеместно распространенными и первично-хроническими. Инфицированность ГВИ у детей с РРИ достигает 96% [17, 18]. Однако доказанную роль в возникновении повторных эпизодов ОРВИ могут играть только активные их формы, доля которых составляет не более 40% [19]. В связи с этим вопросы своевременной комплексной диагностики ГВИ у детей являются актуальными в педиатрической практике.

Инозин пранобекс — комплексный препарат, обладающий противовирусным и иммуномодулирующим эффектами. Его эффективность была продемонстрирована в целом ряде доклинических и клинических исследований в отношении различных вирусов: респираторной группы, кори, герпесвирусов, вирусов гепатита, ВИЧ. В нашей стране подобные исследования проводились и ранее [20–22] и продемонстрировали клиническую эффективность инозина пранобекса.

В настоящем исследовании с участием 96 детей, обратившихся к врачу педиатру-инфекционисту с жалобами на ежемесячные респираторные инфекции с подтвержденными активными формами ГВИ, была проведена оценка эффективности трех курсов инозина пранобекса (Нормомед®) как с клинической точки зрения (частота выявления интоксикационного, катарального и лимфопролиферативного синдромов различной степени выраженности), так и с точки зрения противовирусной активности.

Особенностью настоящего исследования является комплексная оценка клинических и вирусологических показателей у обследованных детей на фоне проводимой терапии с использованием методов, предназначенных для связанных выборок, что позволило установить достоверные различия между соматическим и вирусологическим статусом пациентов до и после терапии.

Выводы

1. Назначение курса терапии препаратом инозин пранобекс (Нормомед®) приводило к снижению частоты и тяжести респираторных заболеваний у детей в течение 3 мес. от начала терапии в 94% (90) наблюдений.
2. На фоне курса терапии достоверно уменьшается выраженность лихорадочного синдрома: купирование фебрильной лихорадки и уменьшение доли пациентов с субфебрилитетом в 2 раза.
3. Применение препарата Нормомед® приводило к нормализации состояния слизистых ротоглотки: уменьшению гиперемии ротоглотки в 12/66,7% наблюдений и уменьшению зернистости задней стенки глотки в 34,1% случаев.

4. Через 3 мес. после начала терапии препаратом инозин пранобекс (Нормомед®) мы фиксировали положительные изменения в отношении лимфопролиферативного синдрома у 60/62,5% пациентов. Так, положительная динамика в отношении гипертрофии небных миндалин отмечена в 52,1% случаев, в отношении лимфаденопатии — в 50,6%, гепатомегалии — в 55,3%, спленомегалии — в 66,7%.
5. На фоне лечения препаратом Нормомед® мы регистрировали уменьшение активности ГВИ у 88,6% (85) детей.
6. После проведенного лечения наблюдалось статистически значимое снижение доли пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В (с 78,1 до 12,5%), ВЭБ (с 45,8 до 7,3%) и ВПГ-1 (с 14,6 до 1,0%).
7. У пациентов, получавших инозин пранобекс (Нормомед®), достоверно снижалось количество активных герпесвирусов. Если до терапии у 42,7% (41) пациентов зарегистрированы ГВИ сочетанной этиологии, то после терапии их количество уменьшилось в 2 раза (20,9%) и отсутствовали сочетания сразу трех активных герпесвирусов. ▲

Литература / References

1. Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Królak-Olejnik B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;49(286):260–266 (in Polish). PMID: 32827422.
2. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Archives of Pediatric Infectious Diseases*. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfec.31039.
3. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
4. Ciprandi G., La Mantia I., Damiani V., Passali D. Local Bacteriotherapy—a promising preventive tool in recurrent respiratory infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(11):1047–1052. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1833720.
5. de Benedictis F.M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children. *BMJ*. 2018;362:k2698. DOI: 10.1136/bmj.k2698.
6. Li Y., Fu X., Ma J. et al. Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nat Commun*. 2019;10(1):2288. DOI: 10.1038/s41467-019-10294-x.
7. de Oliveira T.B., Klering E.A., da Veiga A.B.G. Is recurrent respiratory infection associated with allergic respiratory disease? *J Asthma*. 2019;56(2):160–166. DOI: 10.1080/02770903.2018.1445266.
8. Li L., Wang F., Liu Y., Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microb Pathog*. 2019;136:103709. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103709.
9. Zama D., Totaro C., Biscardi L. et al. The Relationship between Gut Microbiota and Respiratory Tract Infections in Childhood: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(14):2992. DOI: 10.3390/nu14142992.
10. Лысенкова М.Ю., Каражас Н.В., Мелехина Е.В. и др. Герпесвирусные инфекции у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Детские инфекции*. 2018;17(2):17–20. DOI: 10.22627/2072-81 07-2018-17-2-17-21.
- [Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V. et al. Herpesvirus Infections in Children with Recurrent Respiratory Diseases. *Children's infections*. 2018;17(2):17–20 (in Russ.)]. DOI: 10.22627/2072-81 07-2018-17-2-17-21.
11. Fedorova U.V., Syzon O.O., Dashko M.O., Voznyak I.Y. Complex treatment the patients with psoriasis and concomitant activated herpes virus infection, types 1, 2. *Wiad Lek*. 2020;73(9cz.2):1968–1972. PMID: 33148842.

12. Beran J., Špajdel M., Slíva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses*. 2021;13(11):2246. DOI: 10.3390/v13112246.
13. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. et al. Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. *Pathogens*. 2020;9(12):1055. DOI: 10.3390/pathogens9121055.
14. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):130–137. DOI: 10.1002/eji.201847948.
15. Jayanthi C.R., Swain A.K., Ganga R.T. et al. Efficacy and Safety of Inosine Pranobex in COVID-19 Patients: A Multicenter Phase 3 Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther (Weinh)*. 2022;2200159. DOI: 10.1002/adtp.202200159. (Online ahead of print).
16. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Лысенкова М.Ю., Горелов А.В. Сравнительный анализ схем терапии у детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(5):74–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
- [Melekhina E.V., Muzyka A.D., Lysenkova M.Yu., Gorelov A.V. A comparative analysis of therapeutic regimens in children with monthly respiratory infections and reactivation of infection caused by human herpesvirus type 6. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):74–82 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
17. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: настольный справочник врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- [Romantsov M.G., Melnikova I.Yu., Ershov F.I. *Respiratory diseases in frequently ill children: a doctor's desk reference*. М.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).]
18. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Горелов А.В. и др. Рациональный подход к терапии ОРВИ у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта: сравнительное исследование эффективности и безопасности лечебных и профилактических схем терапии препаратами Генферон®Лайт и Арбидол®. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(5):134–140.
- [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Gorelov A.V. et al. Rational approach to SARS therapy in children with recurrent infections of the respiratory tract: comparative analysis of efficacy and safety of therapeutic and preventive regimens with Genferon® Lite and Arbidol®. *Pediatrics*. 2016;95(5):134–140 (in Russ.).]
19. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции. *РМЖ*. 2019;10:17–21.
- [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Ju. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. *RMJ*. 2019;10:17–21 (in Russ.).]
20. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет*. 2014;6:22–30.
- [Zaitseva S.V., Zaitseva O.V. Acute respiratory infections in children: etiopathogenetic possibilities of modern therapy. *Medical Council*. 2014;6:22–30 (in Russ.).]
21. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2017;4:52–55.
- [Savenkova M.S., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;4:52–55 (in Russ.).]
22. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона-а2b при хронической Эпштейна — Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2015;14(4):31–45.
- [Simovanyan E.N., Denisenko V. B., Grigoryan A.V. The Effectiveness of Complex Use of Inosine Pranobex and Recombinant Interferon- a2b by Chronic Epstein-Barr Virus Infection in Frequently Ill Children. *Children's infections*. 2015;14(4):31–45 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мелехина Елена Валериевна — д.м.н., доцент по специальности «педиатрия», ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; врач-педиатр инфекционного отделения ГАУЗ МО «Химкинская ОБ»; 141407, Россия, г. Химки, Куркинское ш., д. 11; ORCID iD 0000-0002-9238-9302.

Преображенская Дарья Владимировна — клинический ординатор 2-го года обучения ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0009-0000-6152-0251.

Музыка Анна Драгиевна — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-2269-2533.

Солдатова Евгения Юрьевна — младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФГБНУ ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-0683-8010.

Горелов Александр Васильевич — академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Мелехина Елена Валериевна, e-mail: e.melekhina@mail.ru.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 09.09.2023.

Поступила после рецензирования: 03.10.2023.

Принята в печать: 26.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Melekhina — Dr. Sc. (Med.), associate professor in pediatrics, leading researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; pediatrician of the Infectious Diseases Department, Khimki Regional Hospital; 11, Kurkinskoe road, Khimki, 141407, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9238-9302.

Daria V. Preobrazhenskaia — 2nd year clinical resident, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0009-0000-6152-0251.

Anna D. Muzyka — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2269-2533.

Evgeniya Yu. Soldatova — junior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0683-8010.

Alexander V. Gorelov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Deputy Director of Science, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Elena V. Melekhina, e-mail: e.melekhina@mail.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 09.09.2023.

Revised 03.10.2023.

Accepted 26.10.2023.

НОРМОМЕД® РАЗРЫВАЕТ КРУГ БОЛЕЗНЕЙ

Нормомед® обладает
ДВОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ¹:

- активно борется с вирусной инфекцией
- нормализует иммунитет и повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям



Нормомед® способствует:

- сокращению частоты возникновения вирусных инфекций
- уменьшению длительности и тяжести заболевания

Реклама



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата: сиропа Нормомед®: ЛП-№(002470)-(РГ-РУ); таблеток Нормомед®: РУ ЛП-004700 АО "Валента Фарм". Адрес производителя: 141108, г. Щелково, МО, ул. Фабричная, д. 2 Московский офис: 121471, г. Москва, ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, БЦ "West Plaza"

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-1

Анализ влияния различных схем терапии на течение вирусных инфекций респираторного тракта у детей

С.В. Николаева¹, Ю.Н. Хлыповка¹, А.В. Горелов^{1,2}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (острые респираторные инфекции, ОРВИ) до настоящего времени занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии детей и остаются актуальной проблемой здравоохранения в целом.

Цель исследования: определить влияние различных схем терапии на течение острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) (моно- и сочетанной этиологии) и выделить факторы риска.

Материал и методы: проведена оценка факторов риска течения заболевания у 506 детей, больных ОРВИ, в зависимости от этиологии заболевания (моноинфекция или сочетание нескольких вирусных возбудителей) и назначенной терапии. При этом у 384 детей заболевание протекало как моноинфекция вируса респираторной группы, у 122 детей была сочетанная ОРВИ вирусной этиологии (риновирус, вирус парагриппа, аденовирус, метапневмовирус, бокавирус, коронавирус сезонный, респираторно-синцитиальный вирус). Терапия заболевания назначалась соответственно принятым стандартам.

Результаты исследования: установлено, что пациенты на амбулаторном этапе чаще всего получали лечение двумя и более препаратами либо одним препаратом (как правило, это жаропонижающие средства). Терапия антибактериальными препаратами была проведена 26,2% больных ОРВИ сочетанной этиологии и 26,6% детей с моно-ОРИ на догоспитальном этапе, в 5% случаев произошла замена антибиотика. Противовирусные препараты на догоспитальном этапе получал лишь каждый десятый ребенок. В стационаре терапия антибактериальными препаратами при ОРВИ проводилась у большинства (76,1%) пациентов. Выявлено, что риск развития осложнений был выше у пациентов, которые получали антибактериальную терапию (независимо от количества этиологических агентов, вызвавших ОРВИ), по сравнению с пациентами, которые данное лечение не получали. Наиболее значимым в качестве профилактики развития осложнений было назначение в комплексной терапии противовирусных препаратов, но даже если в терапии использовались только симптоматические средства, риск развития осложнений был меньше, чем при назначении антибиотиков.

Заключение: неадекватное использование антибактериальных препаратов при ОРВИ способствует большей частоте развития осложнений со стороны ЛОР-органов и нижних отделов респираторного тракта и удлиняет сроки выздоровления пациентов. Напротив, назначение при ОРВИ препаратов с противовирусной активностью позволяет избежать данных негативных явлений. Необходимо принципиальное изменение подхода к повышению уровня знаний врачей относительно применения антибактериальных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: респираторные инфекции, дети, циклоферон, антибактериальная терапия, вирусные инфекции, осложнения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Горелов А.В. Анализ влияния различных схем терапии на течение вирусных инфекций респираторного тракта у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):713–717. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-1.

Effect of various treatment regimens on the course of viral respiratory infections in children

S.V. Nikolaeva¹, Yu.N. Khlypovka¹, A.V. Gorelov^{1,2}¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: acute upper respiratory infections of multiple and unspecified localization (acute respiratory infections, ARIs) are still the leading cause of infections in children and an urgent healthcare issue in general.

Aim: to assess the effect of various treatment regimens on the course of single- and complex-origin acute respiratory viral infections (ARVIs) and identify risk factors.

Patients and Methods: risk factors for ARVI course based on disease etiology (single origin or several viruses) and treatment were analyzed in 506 children. Single-origin (respiratory virus) infection was reported in 384 children, and complex-origin (rhinovirus, parainfluenza virus, adenovirus, metapneumovirus, bocavirus, seasonal coronavirus, respiratory syncytial virus) infection was reported in 122 children. Treatment was prescribed based on accepted standards.

Results: in outpatient settings, children most commonly received two or more or one drug (usually antipyretics). Antibacterial therapy was prescribed to 26.2% of children with complex-origin ARIs and 26.6% of children with single-origin ARIs. In 5%, the antibacterial drug was switched. Only every tenth child received antivirals in the outpatient setting. In the inpatient setting, antibacterial therapy for ARI was prescribed to most (76.1%) children. The risk of complications was higher in children who received antibiotics (regardless of the number of etiological agents that caused ARVI) than in children who did not receive antibiotics. The most significant factor for preventing complications

was the prescription of antivirals as a part of complex therapy. Meanwhile, even if only symptomatic drugs were prescribed, the risk of complications was less than that with antibiotics.

Conclusions: inadequate use of antibiotics for ARI increases the rate of ENT and lower respiratory tract complications and prolongs the recovery time. Prescription of antivirals for ARVI avoids these negative effects. It is crucial to fundamentally change the approach to increase the level of knowledge of doctors on the use of antibiotics.

KEYWORDS: acute respiratory infections, children, cycloferon, antibacterial therapy, acute respiratory viral infections, complications.

FOR CITATION: Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Gorelov A.V. Effect of various treatment regimens on the course of viral respiratory infections in children. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):713–717 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-1.

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (острые респираторные инфекции, ОРВИ) до настоящего времени занимают лидирующие позиции в структуре инфекционной патологии детей и остаются актуальной проблемой здравоохранения в целом. По официальным данным, в 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 42,4 млн случаев ОРВИ, при этом основной вклад в заболеваемость совокупного населения вносят дети¹. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ОРВИ являются одной из пяти главных причин смертности во всем мире, а во многих развивающихся странах — главной причиной смертности детей в возрасте до 5 лет. Среди возбудителей ОРВИ наиболее значимыми являются респираторные вирусы [1, 2], которые вызывают поражение респираторного тракта со схожей клинической картиной (катаральные явления, лихорадка, кашель). Актуальную на сегодняшний день проблему представляют респираторные инфекции, вызываемые несколькими возбудителями одновременно и которые можно определить как «процесс антагонистических отношений нескольких патогенов с макроорганизмом с учетом влияния различных форм взаимодействия между самими возбудителями» [3]. До настоящего времени актуальной проблемой современной клинической практики является полипрагмазия и избыточное использование антибактериальных препаратов (до 70% и выше), применяемых врачами амбулаторного звена с первых дней болезни без учета этиологического фактора (вирусная или бактериальная инфекция). Вместе с тем на значение антибиотиков (АБ) в дебюте болезни при вирусных респираторных инфекциях утяжеляет течение инфекционного процесса и способствует развитию осложнений, пролонгирует выздоровление пациента и длительность госпитализации, а следовательно, возрастает риск внутрибольничного инфицирования. Развивающаяся резистентность возбудителей бактериальных инфекций к АБ диктует необходимость пересмотра подходов к их назначению: отказ от необоснованного использования (прежде всего, при неосложненных острых респираторных вирусных инфекциях, ОРВИ), оптимизацию выбора препаратов и совершенствование режимов их применения. Вместе с тем обосновано назначение АБ при осложнениях ОРВИ, прежде всего, риносинуситах, пневмониях, отитах и др., а также при затяжных бронхитах, в том числе и у детей. Активное использование в терапии ОРВИ лекарственных препаратов различных классов (противовирусных, антибактериальных) требует проведения сравнительного анализа различных схем лечения для определения их эффективности, прогноза продолжительности болезни и возникновения осложнений.

Цель исследования: определить влияние различных схем терапии на течение ОРВИ (моно- и сочетанной этиологии) и выделить факторы риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 506 детей в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных в профильный стационар в 2017–2019 гг. с клиническими проявлениями ОРВИ. Диагностика ОРВИ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Национального научного общества инфекционистов России (2014 г.) и Клиническими рекомендациями Минздрава России². Лабораторную диагностику для уточнения этиологии проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции на наличие вирусов респираторной группы (риновирус, вирус парагриппа, аденовирус, метапневмовирус, бокавирус, коронавирус сезонный, респираторно-синцитиальный вирус). В основную группу вошли 122 пациента, у которых было лабораторно подтверждено сочетание двух респираторных вирусов. В группу сравнения включали тех, у кого возбудителем ОРВИ являлся один вирус. Группы были сопоставимы по основным параметрам (пол, возраст, преморбидный фон, сроки поступления в стационар). Все дети получали терапию в соответствии с имеющимися стандартами лечения. От родителей и подростков старше 14 лет было получено информированное согласие на использование обезличенных данных историй болезней в научных целях и в публикациях.

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ (Microsoft Excel). Статистический анализ включал в себя анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (M), ошибки среднего (m). Статистическую значимость различий количественных и порядковых переменных между группами оценивали после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t -критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическим критериям. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие патогномичных симптомов и схожесть клинической симптоматики ОРВИ послужили основанием для назначения идентичной терапии независимо от количества респираторных вирусов, вызвавших болезнь. Количество назначенных пациентам лекарственных препаратов врачами на амбулаторном этапе представлено на рисунке 1.

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023.

² Клинические рекомендации Минздрава России «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей». 2016. (Электронный ресурс.) URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_orvi.pdf (дата обращения: 14.07.2023).

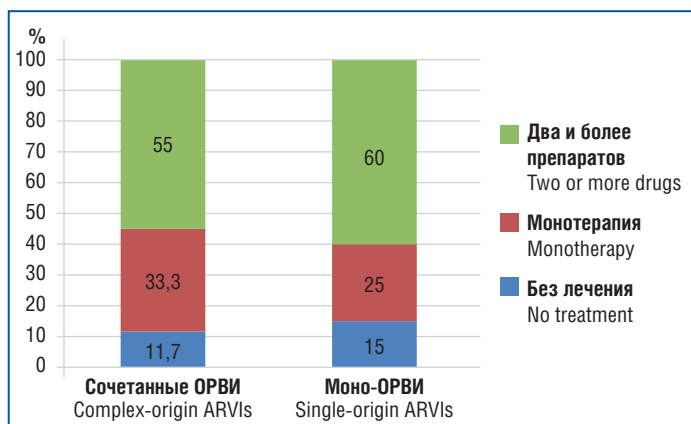


Рис. 1. Количество детей без лечения, детей, находившихся на монотерапии, и детей, получавших 2 и более лекарственных препаратов на амбулаторном этапе

Fig. 1. Number of children without treatment, children who received monotherapy, and children who received two or more drugs in the outpatient setting

Пациенты на амбулаторном этапе в большинстве случаев получали терапию с назначением двух и более препаратов. В качестве монотерапии больные дети получали жаропонижающие средства.

Противовирусные препараты в амбулаторных условиях получал лишь каждый десятый ребенок. В качестве одного из таких препаратов врачами назначался Циклоферон®, содержащий меглюмина акридонацетат — низкомолекулярный индуктор синтеза интерферона (ИФН) с выраженной интерферонотропной активностью, что и определяет широкий спектр его биологической активности — противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др. Препарат широко применяется в педиатрической практике в соответствии с существующими стандартами лечения ОРВИ. Основная особенность системы ИФН — способность быстро активизироваться и мгновенно реагировать на чужеродные патогены (вирусы и бактерии). Известно, что при патологических состояниях изменяется соотношение уровней циркулирующего и индуцированного ИФН [6]. Семейство ИФН — ключевой компонент естественного и адаптивного иммунитета [7].

Антибактериальная терапия на амбулаторном этапе была назначена каждому четвертому пациенту, при этом в 5% случаев происходила замена АБ (табл. 1).

В стационаре пациенты получали различные схемы лечения, при этом антибактериальную терапию назначали в большинстве случаев: 76,1% с ОРВИ сочетанной этиологии и 67,3% с моноинфекцией ($p > 0,05$), в то время как противовирусную назначали только в 14,8 и 14,0% случаев соответственно ($p > 0,05$). Вместе с тем от проводимой терапии зависела продолжительность госпитализации детей: назначение антибактериальных препаратов способствовало увеличению сроков госпитализации в среднем на 1 день. В частности, терапия ОРВИ сочетанной этиологии антибактериальными + симптоматическими препаратами по сравнению с терапией противовирусными + симптоматическими препаратами увеличивала продолжительность госпитализации пациента больше чем на 1 день ($6,07 \pm 0,3$ дня против $4,83 \pm 0,45$ дня, $p = 0,02$) (рис. 2). В остальных случаях статистически значимой разницы получено не было. С конкретным классом АБ увеличение длительности госпитализации детей связано не было.

Таблица 1. Частота назначения разных групп лекарственных препаратов при ОРВИ на амбулаторном этапе, n (%)

Table 1. Rate of prescription of different drugs for ARVIs in the outpatient setting, n (%)

Группа лекарственных препаратов / Group of drugs	Группа 1 / Group 1 n=122	Группа 2 / Group 2 n=384	p
Противовирусные / Antivirals	10 (8,2)	38 (9,9)	>0,05
Антибактериальные / Antibacterials	32 (26,2)	102 (26,6)	>0,05
Симптоматические / Symptomatic	49 (40,2)	162 (42,2)	>0,05

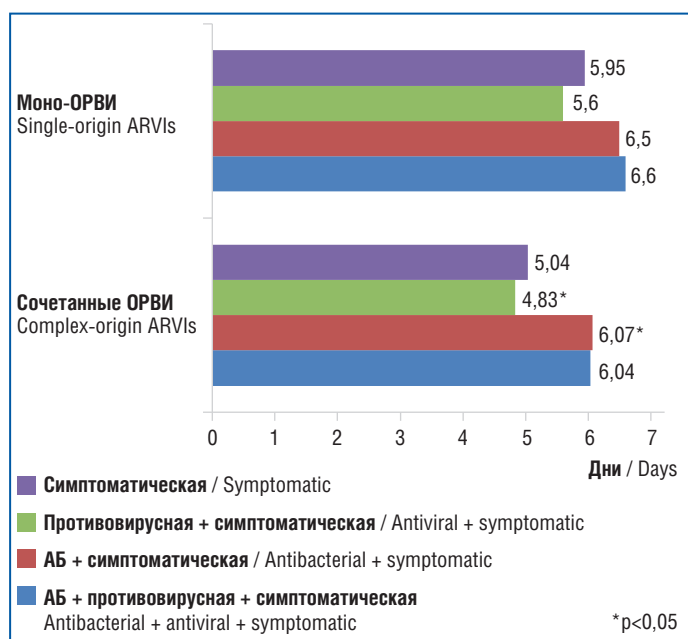


Рис. 2. Длительность госпитализации в зависимости от проводимой терапии (дни)

Fig. 2. Hospital stay length based on the therapy, days

При назначении антибактериальной терапии в первые дни болезни частота развития осложнений со стороны ЛОР-органов (отит, синусит) и нижних дыхательных путей (пневмония) в группах была одинаковой ($p > 0,05$), однако частота развития осложнений напрямую зависела от назначаемой терапии (АБ, противовирусные препараты или симптоматическое лечение) и регистрировалась чаще у детей, получавших АБ (рис. 3). Обратная ситуация наблюдалась при назначении противовирусных препаратов.

Было установлено, что риск развития осложнений выше у пациентов, которые получали антибактериальную терапию (независимо от количества этиологических агентов, вызвавших ОРВИ), по сравнению с пациентами, которые данное лечение не получали. Наиболее значимым в качестве профилактики развития осложнений является назначение в комплексной терапии противовирусных препаратов. Даже если в терапии использовались только симптоматические средства, риск развития осложнений был меньше, чем при назначении АБ. Аналогичная картина наблюдалась и при моно-ОРВИ (табл. 2).

Назначение АБ в последние годы, особенно при острых инфекциях дыхательных путей, нередко избыточно и не-

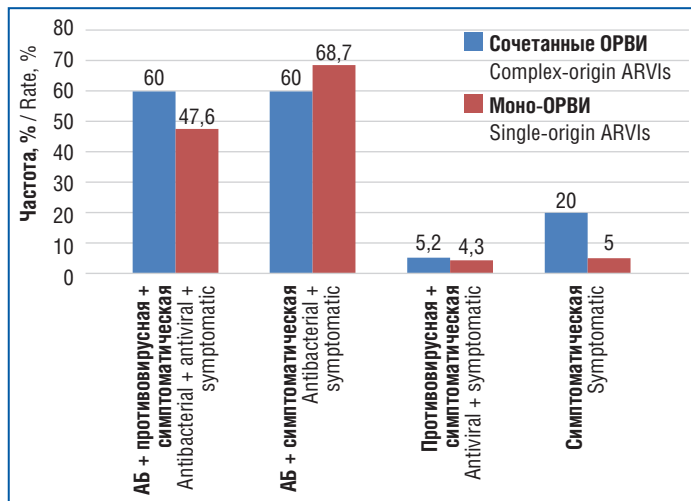


Рис. 3. Частота развития осложнений в зависимости от различных схем терапии

Fig. 3. Rate of complications based on treatment regimens

рационально [4, 7–10]. В США необоснованное назначение системных АБ при ОРВИ достигает 48% (39 млн курсов на 81 млн случаев болезни). В Российской Федерации получены аналогичные результаты: в исследовании ПАТРИОТ (Практика антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей), проведенном в 18 городах страны с участием 4952 детей, установлено, что антибактериальную терапию при неосложненных ОРВИ назначают в 59,6% случаев; при этом в 8 из перечисленных городов АБ назначали всем без исключения обратившимся за первичной медицинской помощью детям [11].

Безусловно, педиатры признают необоснованность назначения антибактериальной терапии, но сложности дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных инфекций из-за схожести симптоматики заболеваний, ограниченное время приема пациента в условиях поликлиники, недоступность современных экспресс-методов этиологической диагностики инфекций нередко способствуют необоснованно-

му ее назначению [11]. Широкое и зачастую бесконтрольное применение АБ привело к возникновению антибиотикорезистентности возбудителей бактериальных инфекций, что затрудняет лечение ранее легкоизлечимых заболеваний, удлиняет продолжительность госпитализации и даже может приводить к смерти пациентов: из-за резистентности к АБ ежегодно умирает свыше 700 тыс. человек [12].

В настоящее время разработаны алгоритмы выбора эмпирической антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей у детей (остром стафилококковом тонзиллофарингите, остром среднем отите, остром бактериальном риносинусите, остром бактериальном бронхите, среднетяжелой внебольничной пневмонии), обуславливающие эффективное предупреждение распространения резистентности возбудителей к АБ [13–15]. Использование этих стандартов повысит не только качество оказания медицинской помощи пациентам, но и позволит замедлить рост антибиотикорезистентности, снизить риск развития нежелательных явлений и стоимость лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимо подчеркнуть особую актуальность ОРВИ на современном этапе. Наиболее частой причиной ОРВИ являются респираторные вирусы, поэтому назначение антибактериальной терапии пациентам нецелесообразно. Неадекватное назначение АБ способствует большей частоте развития осложнений со стороны ЛОР-органов и нижних отделов респираторного тракта у пациентов, удлиняет сроки их выздоровления. Напротив, назначение при ОРВИ препаратов с противовирусной активностью позволяет избежать данных негативных явлений. Необходимо принципиальное изменение подхода к повышению уровня знаний врачей относительно применения антибактериальных средств.

Литература / References

1. Góes L.G.B., Zerbinati R.M., Tateno A.F. et al. Typical epidemiology of respiratory virus infections in a Brazilian slum. J Med Virol. 2020;92(8):1316–1321. DOI: 10.1002/jmv.25636.

Таблица 2. Риск развития осложнений у пациентов с моно-ОРВИ и ОРВИ сочетанной этиологии при различной терапии заболевания на амбулаторном этапе и в стационаре

Table 2. Risk of complications in single- and complex-origin ARVIs in various treatments in the outpatient and inpatient settings

ОРВИ ARVI	Терапия на амбулаторном этапе / Outpatient treatment			
	без терапии no treatment	симптоматическая symptomatic	противовирусная antiviral	антибактериальная antibacterial
Моно-ОРВИ Single-origin	ОР / RR=1,2 95% ДИ / CI 0,8–1,9 (p<0,05)	ОР / RR=0,6 95% ДИ / CI 0,4–0,9 (p>0,05)	ОР / RR=0,3 95% ДИ / CI 0,3–1,4 (p<0,05)	ОР / RR=1,2 95% ДИ / CI 1,2–2,3 (p>0,05)
ОРВИ сочетанной этиологии Complex-origin	ОР / RR=0,7 95% ДИ / CI 0,4–1,2 (p<0,05)	ОР / RR=0,9 95% ДИ / CI 0,6–1,4 (p<0,05)	ОР / RR=0,8 95% ДИ / CI 0,4–1,9 (p<0,05)	ОР / RR=1,5 95% ДИ / CI 0,9–2,3 (p<0,05)
ОРВИ ARVI	Терапия в стационаре / Inpatient treatment			
	симптоматическая symptomatic	симптоматическая + проти- вовирусная / symptomatic + antiviral	симптоматическая + АБ symptomatic + antibacterial	симптоматическая + АБ + про- тивовирусная / symptomatic + antibacterial + antiviral
Моно-ОРВИ Single-origin	ОР / RR=0,1 95% ДИ / CI 0,1–0,7 (p>0,05)	ОР / RR=0,1 95% ДИ / CI 0,1–0,5 (p>0,05)	ОР / RR=3,5 95% ДИ / CI 2,1–6,0 (p>0,05)	ОР / RR=1,1 95% ДИ / CI 0,6–1,8 (p<0,05)
ОРВИ сочетанной этиологии Complex-origin	ОР / RR=0,6 95% ДИ / CI 0,3–1,4 (p<0,05)	ОР / RR=0,1 95% ДИ / CI 0,1–0,9 (p>0,05)	ОР / RR=1,2 95% ДИ / CI 0,6–1,9 (p<0,05)	ОР / RR=2,5 95% ДИ / CI 1,5–4,1 (p>0,05)

Примечание. ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

Note. RR, risk ratio. CI, confidence interval.

2. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.
3. Шкарин В.В., Благодрава А.С. Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций. Нижний Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии; 2017. [Shkarin V.V., Blagodarova A.S. Epidemiological features of combined infections. Nizhny Novgorod: Publishing House of the Nizhny Novgorod State Medical Academy; 2017 (in Russ.).]
4. Ильин Д.В., Козлова Л.В., Козлов Р.С. и др. Анализ практики применения антибактериальных препаратов у детей, воспитывавшихся в детских домах и домах ребенка в 2003–2004 гг. и в 2009–2010 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2013;15(4):286–294. [Ilyin D.V., Kozlova L.V., Kozlov R.S. et al. Analysis of the practice of using antibacterial drugs in children brought up in orphanages and orphanages in 2003–2004 and in 2009–2010. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2013;15(4):286–294 (in Russ.).]
5. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Анализ подходов к применению антибиотиков при инфекциях верхних дыхательных путей и ЛОР-органов у детей: результаты опроса участковых педиатров. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016;18(1):20–32. [Rachina S.A., Kozlov R.S., Tatchenko V.K. et al. Analysis of approaches to the use of antibiotics for infections of the upper respiratory tract and ENT organs in children: results of a survey of district pediatricians. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya.* 2016;18(1):20–32 (in Russ.).]
6. Савенкова М.С. Циклоферон в клинической практике (обзор литературы). *Практика педиатра.* 2020;3:6–11. [Savenkova M.S. Cycloferon in clinical practice (literature review). *Praktika pediatria.* 2020;3:6–11 (in Russ.).]
7. Григорян С.С., Петров А.Ю., Исаева Е.И. и др. Индукция интерферонов 1-, 2- и 3-го типов солями акридонуксусной кислоты. *Антибиотики и химиотерапия.* 2014;59:3–10. [Grigoryan S.S., Petrov A.Yu., Isaeva E.I. et al. Induction of Type 1, 2 and 3 Interferons by Acridone Acetates. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2014;59:3–10 (in Russ.).]
8. Kronman M.P., Zhou C., Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. *Pediatrics.* 2014;134(4):e956–965. DOI: 10.1542/peds.2014-0605.
9. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T., Shah S.S. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *Pediatrics.* 2011;128(6):1053–1061. DOI: 10.1542/peds.2011-1337.
10. Дронов И.А., Мещеряков В.В., Елкина Т.Н. и др. Результаты тестирования педиатров по вопросам антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(2):44–48. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-2-44-48. [Dronov I.A., Meshcheryakov V.V., Elkina T.N. et al. Results of testing paediatricians on problems of antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Vopr prakt pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics.) 2018;13(2):44–48 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-2-44-48.
11. Дронов И.А., Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. Антибактериальная терапия при респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях: проблемы и пути решения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2014;22(14):1060–1068. [Dronov I.A., Geppe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G. Antibacterial therapy for respiratory infections in children in outpatient settings: problems and solutions. *RMJ.* 2014;22(14):1060–1068 (in Russ.).]
12. Макаров Д., Мазнева А. Устойчивость микробов к антибиотикам — глобальная проблема человечества. (Электронный ресурс.) URL: <http://vgnki.ru/ustojchivost-mikrobov-k-antibiotikamglobalnaya-problema-chelovechestva.html> (дата обращения: 20.12.2022). [Makarov D., Mazneva A. Microbial resistance to antibiotics is a global problem of mankind. (Electronic resource.) URL: <http://vgnki.ru/ustojchivost-mikrobov-k-antibiotikamglobalnaya-problema-chelovechestva.html> (access date: 20.12.2022) (in Russ.).]
13. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. *Евразийские клинические рекомендации. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.).* 2016;4:10–20. [Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Spichak T.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. *Eurasian clinical guidelines.* 2016. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.).* 2016; 4:10–20 (in Russ.).]
14. Дронов И.А., Малахов А.Б. Показания для применения и выбор антибактериальной терапии при острых респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;4:79–84. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-79-84. [Dronov I.A., Malakhov A.B. Indications for the use and choice of antibacterial therapy for acute respiratory infections in children in outpatient settings. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics.) 2016;11(4):79–84 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-79-84.
15. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г., Дронов И.А. Рациональная антибактериальная терапия при инфекциях дыхательных путей у детей в аспекте предупреждения антимикробной резистентности. *Вопросы практической педиатрии.* 2019;14(3):73–80. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-73-80.

[Geppe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G., Dronov I.A. Rational antibacterial therapy for respiratory tract infections in children in the aspect of prevention of antimicrobial resistance. *Vopr prakt pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics.) 2019;14(3):73–80 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-3-73-80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Николаева Светлана Викторовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3880-8112.

Хлыповка Юлия Николаевна — к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А.

Горелов Александр Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Николаева Светлана Викторовна, e-mail: nikolaeva008@list.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.08.2023.

Поступила после рецензирования 19.09.2023.

Принята в печать 12.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana V. Nikolaeva — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3880-8112.

Yuliya N. Khlypovka — C. Sc. (Med.), researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4821-676X.

Aleksandr V. Gorelov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS, Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Svetlana V. Nikolaeva, e-mail: nikolaeva008@list.ru.

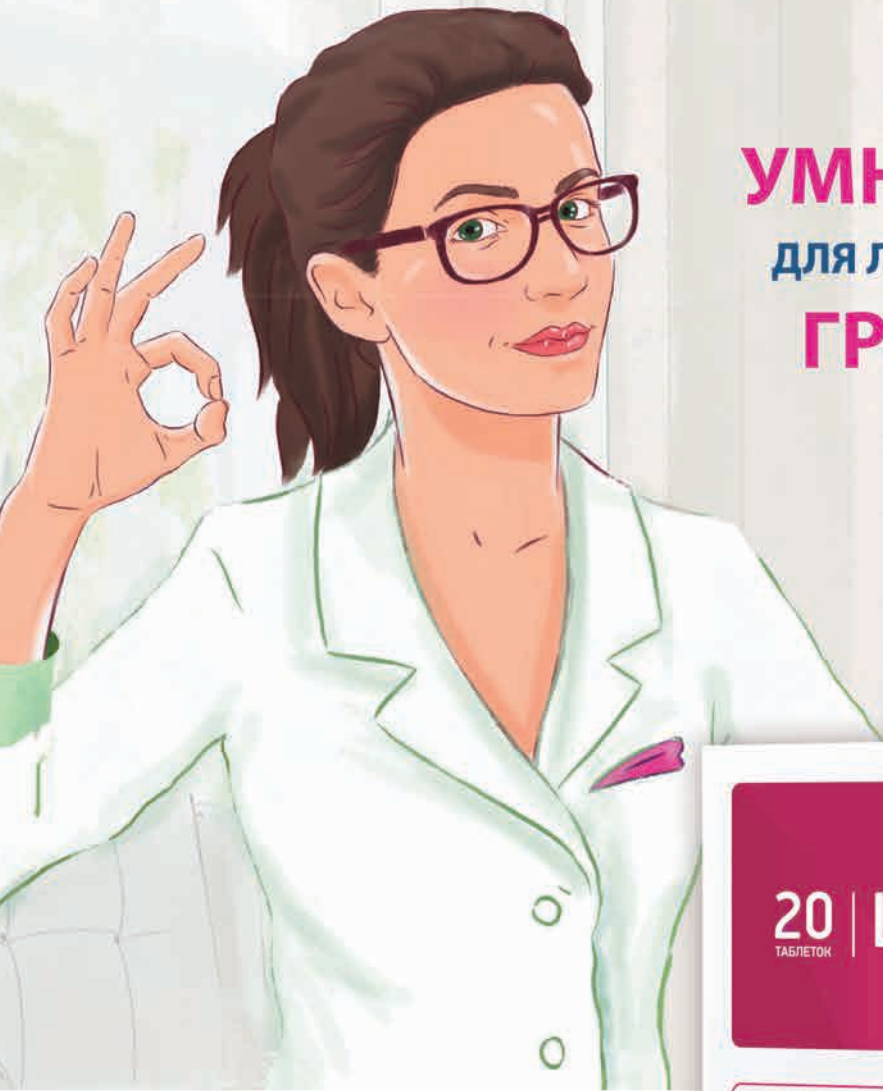
Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 25.08.2023.

Revised 19.09.2023.

Accepted 12.10.2023.



УМНОЕ ЛЕКАРСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА И ОРВИ¹

Для взрослых
и детей с 4 лет



ОБЛАДАЕТ ТРОЙНЫМ ДЕЙСТВИЕМ:

- ПРОТИВОВИРУСНЫМ
- ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ
- ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИМ

СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ²

РЕАЛИЗУЕТ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ЭФФЕКТ УЖЕ ЧЕРЕЗ 2-3 ЧАСА ПОСЛЕ ПРИЕМА³

1. Инструкция по медицинскому применению препарата.

2. Сологуб Т.В. и соавт. «Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование)» Антибиотики и химиотерапия. 2009, 54; 7-8.

3. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. «Терапевтическая эффективность Циклоферона и фармакологическая активность индукторов интерферона» журнал Терапевтический архив. №1 том 86, 2014.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-3

Применение оксиэтиламмония метилфеноксиацетата для лечения острых респираторных вирусных инфекций на амбулаторном этапе

Е.В. Эсауленко¹, К.Е. Новак¹, А.Д. Иброхимова¹, М.Г. Позднякова^{1,2},
А.Л. Балашов³, Е.Ю. Ногинова³

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

²ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³СПб ГБУЗ «ГП № 56», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ клинической эффективности и безопасности оксиэтиламмония метилфеноксиацетата при терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых и подростков в условиях амбулаторной практики.

Материал и методы: было проведено наблюдательное открытое пострегистрационное исследование. В основную группу включили 122 пациента: взрослых (n=75) и подростков (n=47), которые составили подгруппы взрослых и подростков соответственно. Всем пациентам основной группы в терапию, наряду с симптоматической терапией, назначали оксиэтиламмония метилфеноксиацетат в лекарственной форме таблетки. Длительность курса — 8 дней. Группу сравнения составили 50 пациентов: взрослые (n=30) (исторический контроль) и подростки (n=20), которые получали только симптоматическую терапию ОРВИ. Проведен проспективно-ретроспективный анализ клинического течения заболевания с использованием в ряде случаев медицинской документации пациентов.

Результаты исследования: на 3–5-й день от начала терапии доля пациентов с выраженными симптомами ОРВИ и лихорадкой в подгруппе взрослых основной группы снизилась на 42%, а в подгруппе взрослых группы сравнения — только на 10% (p=0,001). У взрослых пациентов из основной группы статистически значимо быстрее купировалась лихорадка (p≤0,05), чем у пациентов из группы сравнения. На 3–5-й день от начала лечения проявления астенического синдрома сохранялись у 47,3 и 70% взрослых пациентов из основной группы и группы сравнения соответственно (p=0,002). У пациентов из подгруппы подростков основной группы продолжительность лихорадочного периода была на 2,5 дня короче, чем у пациентов из подгруппы подростков группы сравнения (p≤0,05). Только у 10 (21,2%) пациентов из подгруппы подростков основной группы на 3–5-й день терапии сохранялись проявления астенического синдрома, что было в 2,4 раза реже относительно исходного и в 1,9 раза реже, чем у подростков из группы сравнения. Осложнений ОРВИ, требующих продолжения лечения, привлечения узких специалистов или применения дополнительных методов обследования и лечения, в обеих группах выявлено не было.

Заключение: в амбулаторных условиях, когда врачу необходимо принять решение о назначении комплексной терапии, ориентируясь только на клинические проявления заболевания, обосновано применение оксиэтиламмония метилфеноксиацетата.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОРВИ, вторичная иммунологическая недостаточность, интерферон, подростки, амбулаторная практика, оксиэтиламмония метилфеноксиацетат, адаптоген, индуктор интерферонов, лихорадка, астенический синдром.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Эсауленко Е.В., Новак К.Е., Иброхимова А.Д., Позднякова М.Г., Балашов А.Л., Ногинова Е.Ю. Применение оксиэтиламмония метилфеноксиацетата для лечения острых респираторных вирусных инфекций на амбулаторном этапе. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):718–724. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-3.

Oxyethyl ammonium methyl phenoxy acetate for the outpatient treatment of acute respiratory viral infections

E.V. Esaulenko¹, K.E. Novak¹, A.D. Ibrokhimova¹, M.G. Pozdnyakova^{1,2},
A.L. Balashov³, E.Yu. Noginova³

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

²A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

³City Polyclinics No. 56, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the clinical efficacy and safety of oxyethyl ammonium methyl phenoxy acetate for the outpatient treatment of acute respiratory viral infections (ARVI) in adults and adolescents.

Patients and Methods: An observational, open-label, postregistration study was conducted. The study group included 122 patients (75 adults and 47 adolescents). All study group patients were prescribed with oxyethyl ammonium methyl phenoxy acetate (tablets) in addition to symptomatic therapy. Treatment course duration was 8 days. The comparison group included 50 patients (30 adults, historical control, and 20 adolescents) who received symptomatic therapy for ARVI only. A prospective-retrospective analysis of disease clinical course by studying medical records was performed.

Results: on days 3–5 after starting therapy, the proportion of patients with severe ARVI symptoms and fever reduced by 42.0% in the study group adults and only by 10.0% in the comparison group adults ($p=0.001$). In the study group adults, fever reduced significantly faster ($p\leq 0.05$) than in the comparison group adults. On days 3–5 after starting therapy, asthenia persisted in 47.3% of study group adults and 70% of comparison group adults ($p=0.002$). In the study group adolescents, fever duration was 2.5 days less than in the comparison group adolescents ($p\leq 0.05$). Only 10 study group adolescents (21.2%) still had asthenia on days 3–5 after starting therapy, which is 2.4 times less common than at baseline and 1.9 times less common than in comparison group adolescents. No ARVI complications that required continuation of treatment, involve other specialists, or the use of additional examinations and treatments were reported in both groups.

Conclusion: in an outpatient setting, when a doctor needs to make a decision on complex therapy based only on clinical manifestations, the use of ethyl ammonium methyl phenoxy acetate is reasonable.

KEYWORDS: ARVI, secondary immunodeficiency, interferon, adolescents, outpatient practice, oxyethyl ammonium methyl phenoxy acetate, adaptogen, interferon inducer, fever, asthenia.

FOR CITATION: Esaulenko E.V., Novak K.E., Ibrokhimova A.D., Pozdnyakova M.G., Balashov A.L., Noginova E.Yu. Oxyethyl ammonium methyl phenoxy acetate for the outpatient treatment of acute respiratory viral infections. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):718–724 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-3.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 1,5 млрд случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), возбудителями которых являются около 300 видов микроорганизмов. Взрослые переносят ОРВИ в среднем дважды в год, дети и подростки — от 4 до 6 раз в течение года, что приводит к значительному количеству открытия листов временной нетрудоспособности [1, 2]. Высокий уровень заболеваемости обуславливает серьезную медико-экономическую проблему для системы общественного здравоохранения. Респираторные инфекции за последние 14 лет стабильно занимают первое место в рейтинге оценки инфекционных болезней (исключая туберкулез и ВИЧ-инфекцию) по величине экономического ущерба в РФ¹. Разнообразие возбудителей, множество серовариантов и высокая изменчивость вирусов гриппа, а также крайне высокая контагиозность возбудителей на фоне снижения общей иммунореактивности и увеличения удельного веса городского населения — все это определяет высокую социальную значимость проблемы [3].

Острые респираторные вирусные инфекции регистрируются в любое время года, но пик заболеваемости приходится на период с октября по февраль — март. Лечение больных ОРВИ на этапе первичной медико-санитарной помощи осуществляется в условиях, когда диагностика и применение этиотропной терапии затруднены в связи с острым началом заболевания. Зачастую пациенты получают малоэффективные препараты и процедуры из арсенала «народных средств», тогда как принципы рациональной терапии ОРВИ предусматривают решение следующих задач: предупреждение развития тяжелого течения инфекционного заболевания, профилактика развития возможных осложнений, достижение полного и стойкого выздоровления. На выбор тактики терапии оказывают влияние период, степень тяжести и клиническая форма болезни² [4, 5].

Известно, что респираторные вирусы подавляют иммунную систему как на местном, так и на системном уровне. Под их воздействием развиваются вторичные иммунодефициты, что приводит к снижению защитных свойств слизистых оболочек дыхательных путей и общей сопротивляемости организма. В результате при респираторной

инфекции возникают бактериальные осложнения со стороны органов нижних (бронхиты, бронхоолиты и пневмонии) и верхних (отиты, гаймориты и др.) дыхательных путей. Кроме того, возможно формирование вирусно-бактериальных ассоциаций, что часто приводит к неблагоприятным исходам заболевания [6–10].

Следует учитывать, что в настоящее время 40% практически здоровых взрослых и подростков в РФ имеют признаки вторичной иммунологической недостаточности (ВИН). Когда в здоровый организм проникает респираторный вирус, запускается синтез интерферонов (ИФН), что приводит к подавлению репликации вируса, однако на фоне ВИН развивается заболевание, поэтому обоснованно применение индукторов интерферонов (ИИ), которые стимулируют синтез эндогенных ИФН [11, 12].

Известно, что ИИ обладают преимуществами перед экзогенными ИФН. При введении ИИ (однократно) обеспечивается длительная циркуляция эндогенных ИФН в средних терапевтических концентрациях. Однако при введении экзогенных ИФН (многократно) развиваются побочные эффекты. Важно, что ИИ не вызывают нежелательные явления, при их использовании отсутствует возможность передозировки. ИИ не обладают антигенностью, не вызывают формирования резистентных штаммов вирусов. Все ИИ оказывают противовирусное, иммунокорректирующее действие, что повышает их эффективность и относит к новому поколению препаратов (широкого спектра действия) [13–15]. К таким препаратам относится появившийся на фармацевтическом рынке препарат Трекрезан® (международное непатентованное наименование: оксиэтиламмония метилфеноксиацетат). Это высокоэффективное средство с выраженным иммуностимулирующим и адаптогенным терапевтическим действием. Препарат стимулирует выработку ИФН- α , как и многие другие ИИ. Особенностью действия оксиэтиламмония метилфеноксиацетата является его способность индуцировать ИФН- γ , который имеет более широкий спектр иммуномодулирующего действия по сравнению с другими видами ИФН³ [16, 17].

Исходя из механизмов его действия, определены показания к применению. Трекрезан® назначают в составе комплексной терапии как для профилактики, так и для лечения ОРВИ в период высоких психоэмоциональных и значитель-

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году». (Электронный ресурс.) URL: https://rospn.gov.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076 (дата обращения: 22.09.2023).

² Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. М., 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1 (дата обращения: 22.09.2023).

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Трекрезан. РУ: ЛСР-008909/09 от 21.10.2020. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=098afd66-1f12-4da2-ba54-d623c354029a&t= (дата обращения: 22.09.2023).

ных физических нагрузок, а также для повышения устойчивости организма к различным стрессовым и неблагоприятным воздействиям окружающей среды [18, 19].

Таким образом, высокая распространенность большого числа респираторных вирусов, появления новых подтипов, в том числе эмерджентных, циркулирующих не только в популяции взрослого населения, но и среди подростков, предопределили **цель исследования**: анализ клинической эффективности и безопасности оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (Трекрезан®) при терапии ОРВИ у взрослых и подростков в условиях амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдательное открытое пострегистрационное исследование было проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии совместно с СПб ГБУЗ «ГП № 56», в соответствии с этическими стандартами, установленными Хельсинкской декларацией (1964 г.) и последними действующими поправками. Получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России на публикацию в открытой печати. Все принимавшие участие в исследовании пациенты подписали добровольное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 ФЗ РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ и Федеральным законом «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ, на участие в исследовании «Эффективность применения оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (Трекрезан®) для лечения ОРВИ на амбулаторном этапе», прием препарата и обработку своих персональных данных.

В первый день обращения, до назначения терапии, у пациентов брали биологический материал (мазок из рото- и носоглотки) для установления этиологического фактора — SARS-CoV-2, вируса гриппа типа А и В — методом ПЦР.

Критерии включения:

1. Амбулаторные пациенты в возрасте 12 лет и старше.
2. Интервал между появлением симптомов заболевания и обращением к врачу не должен составлять более 48 ч.
3. Установленный диагноз ОРВИ верхних дыхательных путей легкой и средней степени тяжести в соответствии с действующими клиническими рекомендациями «ОРВИ у взрослых».
4. Аксиллярная температура тела в диапазоне от 37,5 до 39 °С включительно.

Критерии не включения:

1. Повышенная чувствительность к компонентам исследуемого препарата в анамнезе.
2. Прием противовирусных препаратов, в том числе исследуемого препарата, в течение последнего месяца.
3. Беременность или лактация.
4. Возраст до 12 лет.
5. Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК вируса гриппа и SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот вне зависимости от клинических проявлений.

В основную группу включили 122 пациента: взрослых (n=75) и подростков (n=47), которые составили подгруппы взрослых и подростков соответственно. Всем пациентам основной группы в терапию наряду с симптоматической терапией был назначен препарат Трекрезан®, доза

и схема приема которого соответствовали инструкции: таблетки 200 мг по следующей схеме — в первый день по 1 таблетке 3 р/сут (600 мг), в последующие 7 дней по 1 таблетке 1 р/сут (200 мг). Общее количество таблеток на курс равнялось 10 (суммарная доза 2000 мг), длительность курса составила 8 дней. Исследуемая терапия назначалась на первом визите.

Группу сравнения составили 50 пациентов: взрослые (n=30) и подростки (n=20). В исследовании использованы результаты клинического исследования, инициированного компанией — производителем препарата Трекрезан®, «Результаты наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией», в которое было включено 30 пациентов, получавших в случае необходимости симптоматическую терапию (местные сосудосуживающие препараты, муколитики, НПВП). Эти пациенты составили подгруппу взрослых группы сравнения. Подгруппу подростков группы сравнения (n=20) сформировали из обратившихся за медицинской помощью в СПб ГБУЗ «ГП № 56» с симптомами ОРВИ. Пациенты группы сравнения получали симптоматическую терапию ОРВИ.

Проведен проспективно-ретроспективный анализ клинического течения заболевания с использованием в ряде случаев медицинской документации пациентов.

Была разработана анкета, включающая оценку следующих параметров пациентов и болезни: возраста, пола, начала заболевания (острое или постепенное), лихорадочного синдрома, степени выраженности интоксикации (миалгии/артралгии, ломота в теле и головная боль), катаральных явлений с выделением ведущего синдрома поражения респираторного тракта (ринит, тонзиллит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит), а также астенического синдрома (утомляемость, общая слабость, усталость, разбитость, вялость, апатия). Врач заполнял анкету на приеме пациента. Кроме того, каждый участник исследования или его представитель вел дневник самонаблюдения, включающий ежедневную оценку выраженности симптомов заболевания в течение 8-дневного приема препарата и развития возможных нежелательных явлений (НЯ), в том числе аллергических реакций (реакции гиперчувствительности, анафилактический шок, анафилаксия, отек Квинке).

Пациенты самостоятельно оценивали выраженность симптомов заболевания полуколичественным методом, в соответствии с которым оценка «+» означала слабую выраженность, «++» — умеренную, «+++» — сильную выраженность.

Клиническая эффективность исследуемого препарата оценивалась по его влиянию на продолжительность и тяжесть проявлений болезни при визите пациента к врачу на 3–5-й день и при выписке на 7–8-й день после начала лечения. Результаты обследования сравнивались в динамике с учетом исходных данных, полученных на первом визите.

Оценка эффективности препарата проводилась следующим образом:

- ♦ при значительном клиническом улучшении общего состояния, исчезновении симптомов интоксикации и катаральных явлений в течение 2–3 дней терапии с последующим полным исчезновением признаков и симптомов ОРВИ — «хорошая»;

Таблица 1. Гендерно-возрастные показатели пациентов обеих групп**Table 1.** Gender and age characteristics of both groups

Параметр Parameter	Основная группа / Study group (n=122)		Группа сравнения / Comparison group (n=50)	
	Взрослые / Adults (n=75)	Подростки / Adolescents (n=47)	Взрослые / Adults (n=30)	Подростки / Adolescents (n=20)
Пол / Gender, n (%): мужской / male женский / female	32 (42,7) 43 (57,3)	28 (59,6) 19 (40,4)	16 (53,3) 14 (46,7)	11 (55) 9 (45)
Возраст, годы, M±SD Age, years	44,2±17,0	14,9±1,5	42,2±10,5	15,4±1,9

♦ при улучшении общего состояния и исчезновении симптомов респираторного заболевания в течение первых трех дней или с неполным исчезновением признаков ОРВИ, но без необходимости дополнительного лечения — «удовлетворительная»;

♦ при усилении симптомов ОРВИ спустя как минимум 72 ч лечения — «нет эффекта — неудовлетворительный результат».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistica 20.0. Были использованы стандартные методы статистической обработки данных. Рассчитывались среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) и среднеквадратичная ошибка (m). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статистически значимых различий по гендерно-возрастным показателям между основной группой и группой сравнения не было (табл. 1).

Пациенты в среднем обращались на 2–3-й день болезни за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства, что позволяло включить их в исследование. У всех пациентов вне зависимости от принадлежности к той или другой группе при первичном осмотре врачом зарегистрировано наличие симптоматики лихорадочного, интоксикационного и катарального синдромов. Их выраженность соответствовала легкой степени тяжести заболевания у 100 (81,9%) пациентов в основной группе и у 40 (80,0%) пациентов в группе сравнения. У остальных пациентов (22 (18,1%) в основной группе и 10 (20,0%) в группе сравнения) отметили среднюю степень тяжести ОРВИ.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОРВИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Если на момент обращения жалобы, их частота и выраженность в подгруппах взрослых пациентов были сопоставимы, то на 3–5-й день от начала терапии доля пациентов с выраженными симптомами ОРВИ и температурой в подгруппе взрослых основной группы снизилась на 42%, а в подгруппе взрослых группы сравнения — только на 10% (рис. 1А).

У пациентов подгруппы взрослых основной группы на фоне лечения реже регистрировались головная боль (в основном слабо или умеренно выраженная), ломота в суставах и/или боль в мышцах (менее выраженные, чем у пациентов группы сравнения). У пациентов основной группы, помимо статистически значимо менее продолжительного

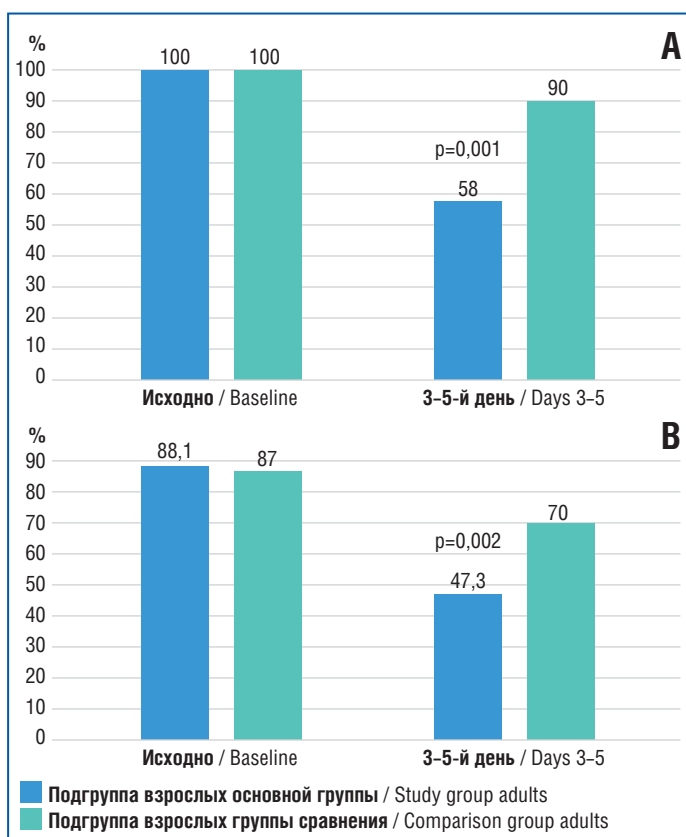


Рис. 1. Доли пациентов с симптомами ОРВИ (А) и с проявлениями астенического синдрома (В) в подгруппах взрослых основной группы и группы сравнения исходно и на 3–5-й день от начала лечения

Fig. 1. Proportions of patients with ARVI symptoms (A) and manifestations of asthenia (B) in the study group adults and the comparison group adults at baseline and on days 3–5 after starting treatment

лихорадочного периода ($p \leq 0,05$), наблюдалась и тенденция к снижению длительности синдрома интоксикации и катаральных проявлений (табл. 2).

Длительность клинических симптомов заболевания в подгруппе взрослых основной группы составила 3–5 дней от начала лечения препаратом Трекрезан®. К 4-му дню терапии в основной группе клинические симптомы, хоть и слабой (+) степени выраженности, сохранились у 23 (30,6%) пациентов подгруппы взрослых основной группы.

На 3–5-й день от начала лечения в подгруппе взрослых группы сравнения 21 (70%) пациент предъявлял жалобы на повышенную утомляемость, слабость, плохое настроение умеренной степени выраженности — проявления

Таблица 2. Длительность клинической симптоматики у взрослых пациентов, сут (M±SD)

Table 2. Duration of clinical symptoms in adults, days (M±SD)

Симптом / Symptom	Подгруппа взрослых основной группы / Study group adults (n=75)	Подгруппа взрослых группы сравнения / Comparison group adults (n=30)
Лихорадка / Fever	3,2±1,3	5,8±1,2*
Головная боль / Headache	3,1±1,2	3,5±1,3
Ринорея / Rhinorrhea	4,7±1,5	6,1±1,4
Боль в горле / Sore throat	4,3±1,4	5,4±1,2
Заложенность носа Nasal congestion	4,0±1,2	5,6±1,2
Кашель / Cough	4,8±1,5	6,4±1,4

Примечание. Здесь и в таблице 3: * p<0,05.

Note. Here and in Table 3: *, p<0.05.

астенического синдрома (причем жалобы сохранялись вплоть до 7-го дня). В подгруппе взрослых основной группы доля пациентов с проявлениями астенического синдрома на фоне лечения была статистически значимо меньше (p=0,002) (рис. 1B).

Сравнительный анализ клинического течения ОРВИ у подростков

У подростков основной группы продолжительность лихорадочного периода была на 2,5 дня короче, чем у подростков группы сравнения (p<0,05). Также у подростков, получавших Трекрезан®, наблюдалась тенденция к уменьшению продолжительности интоксикационного синдрома и катаральных явлений (табл. 3).

На 3–5-й день терапии выраженная ринорея у подростков в обеих подгруппах отсутствовала, хотя у большинства подростков группы сравнения, в отличие от основной группы, к этому времени сохранялись незначительные слизистые выделения из носовых ходов (17 (85,0%) и 24 (51,1%) соответственно, p<0,05). У подростков из основной группы выраженность кашля была меньше.

Астенический синдром у подростков в первые дни болезни встречался в 50% случаев. Только у 10 (21,2%) подростков основной группы на 3–5-й день терапии сохранялись проявления астенического синдрома (общая слабость и утомляемость), что было в 2,4 раза реже относительно исходного и в 1,9 раза реже, чем у подростков из группы сравнения (рис. 2).

Осложнений ОРВИ, требующих продолжения лечения, привлечения узких специалистов или применения дополнительных методов обследования и лечения, в обеих группах выявлено не было.

На рисунке 3 представлены результаты клинической оценки эффективности терапии с использованием препарата Трекрезан® у взрослых и подростков с ОРВИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы в клиническую практику активно внедряются методы коррекции и стимуляции иммунитета. К ним относится применение отечественного пре-

Таблица 3. Длительность клинической симптоматики у подростков, сут (M±SD)

Table 3. Duration of clinical symptoms in adolescents, days (M±SD)

Симптом / Symptom	Подгруппа подростков основной группы / Study group adolescents (n=47)	Подгруппа подростков группы сравнения / Comparison group adolescents (n=20)
Лихорадка / Fever	3,7±0,1	6,2±0,2*
Головная боль / Headache	3,2±0,1	4,5±0,2
Ринорея / Rhinorrhea	4,8±0,2	8,1±0,2
Боль в горле / Sore throat	3,2±0,1	4,4±0,2
Заложенность носа Nasal congestion	4,1±0,1	5,7±0,2
Кашель / Cough	4,3±0,2	6,4±0,2

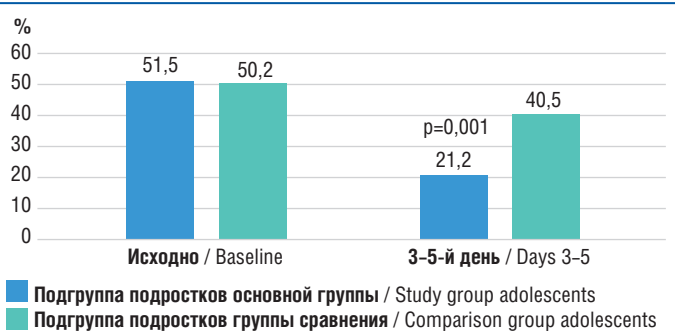


Рис. 2. Доли пациентов с проявлениями астенического синдрома в подгруппах подростков основной группы и группы сравнения исходно и на 3–5-й день от начала лечения

Fig. 2. Proportions of patients with manifestations of asthenia in the study group adolescents and the comparison group adolescents at baseline and on days 3–5 after starting treatment

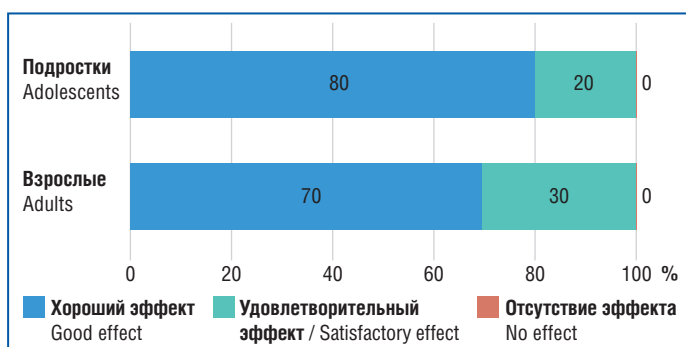


Рис. 3. Клиническая оценка эффективности терапии в основной группе

Fig. 3. Clinical assessment of treatment efficacy of therapy in the study group (adults and adolescents)

парата Трекрезан® (зарегистрирован в Российской Федерации в 2009 г.) [17] с доказанной эффективностью, с выраженным иммуностимулирующим и адаптогенным действием.

Экспериментальные данные свидетельствуют о высокой иммуностимулирующей активности препарата [14]. Доказа-

тельную базу эффективности препарата Трекрезан® представляют наблюдения других исследователей с большим количеством пациентов начиная с 1996 г. Назначение данного препарата приводит к сокращению продолжительности лихорадочного периода, интоксикационного синдрома, а также к меньшей длительности и выраженности катаральных явлений. Авторы предполагают, что это может быть связано с противовирусным действием, а также с механизмом индукции выработки провоспалительных цитокинов и, как следствие, с механизмом, подавляющим или задерживающим трансляцию вирус-специфических белков в инфицированных клетках. В конечном итоге угнетается репродукция вирусов и улучшается самочувствие пациента, уменьшается длительность интоксикации, лихорадки. Иммуностимулирующее действие препарата заключается в его прямом стимулирующем влиянии на пролиферацию В-лимфоцитов и усилении продукции лимфокинов и монокинов. В итоге все это способствует адекватному гуморальному иммунному ответу, блокаде распространения вируса и быстрейшему восстановлению клеток. К особенностям оксиэтиламмония метилфеноксиацетата относятся интерферонотенная активность, которая проявляется в непродуктивном повышении внутриклеточного синтеза ИФН- α с активацией синтеза ИФН- γ , что приводит к стимуляции фагоцитоза и антителообразования.

Помимо иммунотропной активности, возросла актуальность устранения астенического синдрома при ОРВИ и поствирусного астенического синдрома (ПИАС). Стимулом к изучению постинфекционной астении и к разработке тактики ведения симптомокомплекса, безусловно, послужила пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Постинфекционная астения может быть как симптомом самого заболевания, так и проявлением психосоматических нарушений или их сочетанием. Симптомы ПИАС: снижение качества жизни, потребность в дополнительном отдыхе, снижение объема и эффективности трудовой деятельности, усталость, общая утомляемость (потеря сил). После перенесенных ОРВИ и COVID-19 наблюдается большая продолжительность симптомов ПИАС — до 90% пациентов испытывают симптоматику ПИАС.

Принадлежность препарата Трекрезан® к группе адаптогенных средств с иммуномодулирующими свойствами также является уникальной особенностью препарата за счет противоастенического действия. Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат способствует устранению астенического синдрома при ОРВИ, ускоряет восстановление амбулаторных пациентов, в отличие от остальных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, которые по своему механизму действия не обладают адаптогенными противоастеническими свойствами.

Улучшение стресс-индуцированных реакций на фоне применения оксиэтиламмония метилфеноксиацетата было показано как в опытах на животных, так и в ходе клинических исследований. Клинические исследования, проведенные в последние три года: наблюдательное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности препарата Трекрезан® у пациентов с ОРВИ у взрослых и подростков (два исследования), а также исследование клинической эффективности данного препарата у взрослых пациентов, перенесших COVID-19, — подтвердили его эффективность в купировании симптомов астении и в период разгара, и в период реконвалесценции [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В амбулаторных условиях, когда врачу необходимо принять решение о назначении комплексной терапии, ориентируясь только на клинические проявления заболевания, обосновано назначение детям старше 12 лет и взрослым лекарственного препарата Трекрезан®, положительное действие которого показано в многочисленных наблюдательных исследованиях: при ОРВИ уменьшается продолжительность заболевания, выраженность и длительность основных синдромов (лихорадка, астенический синдром). Применение оксиэтиламмония метилфеноксиацетата для лечения ОРВИ на амбулаторном этапе может быть доступным и эффективным методом комплексного лечения.

Литература / References

1. WHO. Recommendations announced for influenza vaccine composition for the 2023–2024 northern hemisphere influenza season. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/24-02-2023-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season> (access date: 22.09.2023).
2. WHO. Health data: A critical element to meet the SDGs. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/data/stories/health-data-a-critical-element-to-meet-the-sdgs> (access date: 22.09.2023).
3. Малявин А.Г. Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых (сокращенная версия). Терапия. 2021;7(10):7–22. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.7-22. [Malyavin A.G. Clinical guidelines: acute respiratory viral infections (ARVI) in adults (abbreviated version). Therapy. 2021;7(10):7–22 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2021.10.7-22.
4. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Infectious diseases. National leadership. Yushchuk N.D., Vengerova Yu.Ya., eds. 2nd ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
5. Лобзин Ю.В., Жданов К.В. Руководство по инфекционным болезням. 4-е изд., доп. и перераб. СПб.: Фолиант; 2011. [Lobzin Yu.V., Zhdanov K.V. Guide to Infectious Diseases. 4th ed., revised. SPb.: Folio; 2011 (in Russ.).]
6. Nair H., Brooks W.A., Katz M. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2011;378(9807):1917–1930. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9.
7. Эсауленко Е.В., Александрович Ю.С., Бушманова А.Д. и др. Вирусные пневмонии: Учебное пособие для врачей. СПб., 2022. [Esaulenko Ye.V., Aleksandrovich Yu.S., Bushmanova A.D. et al. Viral pneumonia: Training manual for doctors. SPb., 2022 (in Russ.).]
8. Амон Е.П., Эсауленко Е.В., Таганов А.В. и др. Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19. Терапия. 2022;8(3):14–26. DOI: 10.18565/therapy.2022.3.14-26. [Amon Ye.P., Esaulenko Ye.V., Taganov A.V. et al. Therapy of acute respiratory viral infections in outpatient practice during the COVID-19 pandemic. Therapy. 2022;8(3):14–26 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2022.3.14-26.
9. Мартынов А.И., Малявин А.Г., Журавлева М.В. и др. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». Профилактическая медицина. 2019;22(4):144–151. DOI: 10.17116/profmed201922041144. [Martynov A.I., Malyavin A.G., Zhuravleva M.V. et al. Consensus of the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RSMST) Expert Council 'Improving Treatment Outcomes of Respiratory Tract Infections'. Profilakticheskaya Meditsina. 2019;22(4):144–151 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed201922041144.
10. Малявин А.Г., Горелов А.В., Эсауленко Е.В. и др. Согласованное мнение экспертов круглого стола «Терапия ОРВИ у взрослых: традиционные представления и перспективы». Терапия. 2022;8(10):144–151. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.144-151. [Malyavin A.G., Gorelov A.V., Esaulenko Ye.V. et al. Consensus opinion of experts at the round table "Therapy of ARVI in adults: traditional ideas and prospects." Therapy. 2022;8(10):144–151 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2022.10.144-151.

11. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. и др. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3-4):28-36. [Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A. et al. The Use of Interferon Inducers in an Infectious Disease Clinic. Antibiotics and Chemotherapy. 2018;63(3-4):28-36 (in Russ.).]
12. Carvajal A.L., Pérez P.C. Epidemiology of Respiratory Infections. In: Pediatric Respiratory Diseases. Bertrand P., Sánchez I., eds. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-030-26961-6_28.
13. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров. Екатеринбург: ИРА УТК; 2002. [Yushkov V.V., Yushkova T.A., Kazyanin A.V. Immunocorrectors: a guide for doctors and pharmacists. Yekaterinburg: IRA UTK; 2002 (in Russ.).]
14. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Белехан А.В. и др. Иммуномодулятор Трекрезан: профиль общей и иммунотропной активности. РМЖ. 2005;20:1361. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Bolekhan A.V. et al. Immunomodulator Trekrezan: profile of general and immunotropic activity. RMJ. 2005;20:1361 (in Russ.).]
15. Студенцов Е.П., Рамш С.М., Казурова Н.Г. и др. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов — 50 лет поисков. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013;11(4):3-43. [Studentov Ye.P., Ramsh S.M., Kazurova N.G. et al. Adaptogens and related groups of drugs — 50 years of searching. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2013;11(4):3-43 (in Russ.).]
16. Максимов М.Л., Аляутдин Р.Н. Эффективность и безопасность трекрезана. Иммуномодулятор с адаптогенными свойствами. Терапия. 2017;2:114-121. [Maksimov M.L., Alyautdin R.N. Efficiency and safety of trekrezan. Immunomodulator with adaptogenic properties. Therapy. 2017;2:114-121 (in Russ.).]
17. Фролова Ю.В., Голанова Н.М., Листраденкова Д.Г. и др. Результаты наблюдательного пострегистрационного исследования эффективности и безопасности применения препарата Трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией. Терапия. 2021;7(8):172-181. DOI: 10.18565/therapy.2021.8.172-181. [Frolova Yu.V., Golanova N.M., Listradenkova D.G. et al. Results of an observational post-registration study of the effectiveness and safety of the drug Trekrezan® in adult patients with acute respiratory viral infection. Therapy. 2021;7(8):172-181 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2021.8.172-181.]
18. Кузнецов И.А., Смирнов А.М., Куралева О.О. и др. Биологические и фармакологические свойства Трекрезана. Современные проблемы науки и образования. 2015;1-1:1342. [Kuznetsov I.A., Smirnov A.M., Kuraleva O.O. et al. Biological and pharmacological properties of Trekrezan. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;1-1:1342 (in Russ.).]
19. Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. Иркутск, 1996. [Kazimirovskaya V.B., D'yakov V.M., Voronkov M.G., Koval'chuk S.F. Trekrezan: toxicology, pharmacology, clinical trial results. Irkutsk, 1996 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Эсауленко Елена Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-3669-1993.

Новак Ксения Егоровна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-9633-4328.

Иброхимова Анастасия Дмитриевна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100,

Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-5010-7856.

Позднякова Марина Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты против вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России; 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17. **Балашов Алексей Львович** — к.м.н., доцент, главный врач СПб ГБУЗ «ГП № 56»; 192241, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пращская, д. 40; ORCID iD 0000-0002-1116-3118. **Ногина Елена Юрьевна** — заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «ГП № 56»; 192241, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Пращская, д. 40.

Контактная информация: Иброхимова Анастасия Дмитриевна, e-mail: nastya1089@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.09.2023.

Поступила после рецензирования 16.10.2023.

Принята в печать 30.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Esaulenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3669-1993.

Kseniya E. Novak — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9633-4328.

Anastasiya D. Ibrokhimova — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5010-7856.

Marina G. Pozdnyakova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Adult Infectious Diseases and Epidemiology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; senior researcher of the Laboratory of Testing New Means of Protection against Viral Infections, A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popov str., St. Petersburg, 197376, Russian Federation.

Aleksey L. Balashov — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head Doctor, City Polyclinics No. 56; 40, Prazhskaya str., St. Petersburg, 192241, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1116-3118.

Elena Yu. Noginova — Deputy Head Doctor for Medical Affairs, City Polyclinics No. 56; 40, Prazhskaya str., St. Petersburg, 192241, Russian Federation.

Contact information: Anastasiya D. Ibrokhimova, e-mail: nastya1089@mail.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 25.09.2023.

Revised 16.10.2023.

Accepted 30.10.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-4

Состояние вегетативной адаптации у пациентов с хроническим описторхозом

Е.Ю. Плотникова¹, Н.В. Карбышева², М.А. Никонорова², О.В. Бесхлебова², М.Э. Иванова³,
М.А. Синьков⁴, Е.В. Каннер⁵, И.Д. Каннер⁶

¹ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия

³КГБУЗ АККЦОМД, Барнаул, Россия

⁴НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

⁵ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁶МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: комплексное изучение состояния вегетативной регуляции путем анализа вариабельности сердечного ритма у пациентов с хроническим описторхозом (ХО).

Материал и методы: в исследовании участвовали пациенты с ХО (n=31), у которых оценивали клинические показатели системы желче-выделения и вегетативного обеспечения и сравнивали с показателями у здоровых добровольцев (n=30), составивших группу контроля. При изучении функции вегетативной нервной системы использовался метод математического анализа сердечного ритма по Баевскому. Вычислялись показатели, характеризующие активность различных звеньев вегетативной нервной системы. Полученные результаты обрабатывались при помощи оригинальной программы CORVEG.

Результаты и обсуждение: при частотном анализе у пациентов с ХО выявлены существенные отклонения СКО, Амо, V в положении лежа и МО, СКО, Мо, Амо в активном ортостазе, что указывает на повышение влияния симпатического отдела и ослабление влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы — уменьшение вариабельности сердечного ритма в группе ХО. Показатели волн HF и LF были статистически значимо выше в группе ХО (p<0,05) в положении лежа, что отражает нарушение гуморальной регуляции и снижение активности межсистемного уровня регуляции. Изменения показателей регуляции сердечного ритма статистически значимо (p<0,05) указывали на усиление симпатической регуляции в покое и ортостазе у больных с ХО, их вегетативный гомеостаз был смещен в сторону симпатической нервной системы как в покое, так и при нагрузке, а у части (31%) больных выявлялась дисрегуляция центрального типа. Вегетативный тонус и вегетативная реактивность у пациентов с ХО статистически значимо (p<0,05) также были смещены в сторону симпатико- и гиперсимпатикотонии.

Заключение: у пациентов с ХО наблюдались отклонения по всем уровням вегетативной регуляции, что проявлялось в усилении активности симпатического отдела и снижении парасимпатической регуляции, вазорефлекторных и барорефлекторных механизмов, а также гуморальной регуляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический описторхоз, *Opisthorchis felinus*, вегетативная нервная система, парасимпатическая нервная система, симпатическая нервная система, вариабельность сердечного ритма, кардиоинтервалография.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Плотникова Е.Ю., Карбышева Н.В., Никонорова М.А., Бесхлебова О.В., Иванова М.Э., Синьков М.А., Каннер Е.В., Каннер И.Д. Состояние вегетативной адаптации у пациентов с хроническим описторхозом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):725–732. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-4.

Vegetative adaptation in patients with chronic opisthorchiasis

E.Yu. Plotnikova¹, N.V. Karbysheva², M.A. Nikonorova², O.V. Beskhlebova², M.E. Ivanova³,
M.A. Sinkov⁴, E.V. Kanner⁵, I.D. Kanner⁶

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

³Altay Kray Clinical Center for Maternity and Childhood, Barnaul, Russian Federation

⁴Scientific Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

⁵Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation

⁶Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess autonomic regulation by analyzing heart rate variability in patients with chronic opisthorchiasis (CO).

Patients and Methods: the study involved 31 patients with CO and 30 healthy volunteers (control group). Clinical parameters of the biliary system and autonomic nervous system were assessed in all participants. The Baevsky method of mathematical analysis of heart rhythm was used to study autonomic nervous system functions. Parameters characterizing the activity of various branches of the autonomic nervous system were calculated. The results obtained were processed using the original CORVEG program.

Results and Discussion: frequency analysis in patients with CO revealed significant deviations of SD, АМо, and CV in the supine position and EV, MSD, Мо, and АМо in active orthostatic position, thereby illustrating an increase in the effect of the sympathetic branch and a reduction

in the effect of the parasympathetic branch of the autonomic nervous system (a decrease in heart rate variability in the CO group). Values of the HF and LF waves were significantly higher in the CO group ($p < 0.05$) in the supine position, thereby illustrating an impairment of humoral regulation and a decrease in the activity of intersystem regulation. Changes in the parameters of heart rate regulation significantly ($p < 0.05$) showed increased sympathetic regulation at rest and orthostasis in CO. Their autonomic homeostasis shifted toward the sympathetic nervous system both at rest and during exercise. Moreover, in some patients (31%), central dysregulation was detected. Autonomic tone and autonomic reactivity in CO were also significantly ($p < 0.05$) shifted toward sympathicotonia and hypersympathicotonia.

Conclusion: in CO, deviations at all levels of autonomic regulation were detected, which manifested as increased activity of the sympathetic branch and decreased parasympathetic regulation, vasoreflex and baroreflex mechanisms, and humoral regulation.

KEYWORDS: chronic opisthorchiasis, *Opisthorchis felineus*, autonomic nervous system, parasympathetic nervous system, sympathetic nervous system, heart rate variability, cardiointervalography.

FOR CITATION: Plotnikova E.Yu., Karbysheva N.V., Nikonorova M.A., Beskhelebova O.V., Ivanova M.E., Sinkov M.A., Kanner E.V., Kanner I.D. Vegetative adaptation in patients with chronic opisthorchiasis. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):725–732 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-4.

ВВЕДЕНИЕ

Описторхоз вызывается трематодами, принадлежащими к семейству *Opisthorchiidae*, — *Opisthorchis viverrini*, *O. felineus* и *Clonorchis sinensis*, и является серьезной проблемой общественного здравоохранения во многих частях Дальнего Востока, Юго-Восточной Азии и Восточной Европы. Возбудитель описторхоза был открыт и описан S. Rivolta в 1884 г. у кошек и назван *Opisthorchis (Distomum) felineus*. По оценкам исследователей, 1,6 млн людей в мире заражены *O. felineus*. Заболевание встречается и в Российской Федерации. Миграция и глобальный туризм приводят к появлению заболевания в районах, где оно не является эндемичным [1, 2]. Самый крупный и напряженный очаг описторхоза в мире — Обь-Иртышский, охватывающий 10 краев и областей России и Казахстана. Распространенность инвазии среди населения в Западной Сибири достигает 51,82–95% в отдельных районах. Описаны инвазии также у жителей Белоруссии, Германии, Греции, Италии, Литвы, Польши, Румынии, Испании и Украины [3].

Когда фекалии зараженного человека или животных (собак, лис, кошек) попадают в пресную воду, промежуточный хозяин — пресноводный моллюск *Bithyniidae* рода *Codiella* поглощает яйца и выделяет мирацидии, которые развиваются в спороцисты, редии и церкарии. Церкарии попадают в воду, где они свободно плавают, а далее проникают под чешую рыбы, которая служит вторым промежуточным хозяином; они инцистируются в метацеркарии, преимущественно в мышцах тела рыб. Рыбы, принадлежащие к семейству *Ciprinidae* (карповых), являются основным промежуточным хозяином *Opisthorchis* spp. [4]. Человек как окончательный хозяин заражается при употреблении в пищу сырой рыбы, содержащей метацеркарии. После эксцистирования в двенадцатиперстной кишке метацеркарии мигрируют через фатеров сосок в желчные протоки, где в течение 4 нед. созревают до взрослых червей-гермафродитов и откладывают яйца. Паразиты могут жить в организме человека до 45 лет, производя 1000–2500 яиц в день [5, 6].

Инвазия описторхов связана с рядом заболеваний гепатобилиарной системы. Различают острый, подострый и хронический описторхоз. Патологические и клинические последствия описторхоза связаны с интенсивностью и продолжительностью кумулятивной инвазии. Описторхи вызывают механическое повреждение желчных протоков, а продукты их метаболизма повреждают эпителиальные клетки желчных протоков, что приводит к гиперплазии клеток, дисплазии и в конечном итоге к фиброзу и/или холангиокарциноме [7]. Хроническое заражение может при-

вести к обструкции желчевыводящих путей, расширению внутривенных протоков и последующим кистозным образованиям. Желчный пузырь увеличивается, становится нефункциональным, содержит сладж. Желчь приобретает литогенные свойства, приводя к быстрому формированию полипов и камней в желчном пузыре. Поскольку взрослые трематоды живут продолжительное время, они могут производить яйца и вызывать симптомы заболевания еще долго после того, как человек-хозяин эмигрирует из эндемичного района. Острые симптомы инфекции *O. felineus* включают высокую температуру, недомогание, анорексию, диарею или запор, тупую боль и дискомфорт в правом верхнем квадранте живота, артралгии, лимфаденопатию и уртикарную кожную сыпь. Подострые и хронические осложнения включают гнойный холангит, абсцесс печени и холангиокарциному. При хронической форме часто наблюдается вегетативная дисфункция. Диагностика основывается на микроскопическом исследовании образцов кала на наличие яиц. Для лабораторной диагностики используются серологические и молекулярные исследования. Лечение включает курсовой прием празиквантела или альбендазола [3, 8].

Инвазирование населения в Западной Сибири достигает 51–82%, в отдельных районах — свыше 95%. Отмечено, что через год после переезда в очаг ОХ заражается от 11,5 до 17,9% людей, через 1,5 года — 42%, через 5 лет — 46,7%, в дальнейшем уровень инвазии растет и достигает 73,3% [9]. Алтайский край является одним из наиболее значимых природных очагов описторхоза не только в Западной Сибири, но и на территории Российской Федерации в целом. Уровень заболеваемости данным гельминтозом на территории края составляет от 44 до 34 на 100 тыс. населения, что превышает общероссийский показатель — от 12 до 15 на 100 тыс. населения — в 2 и более раз, при этом пораженность рыбы семейства карповых в Обь-Иртышском бассейне составляет от 70 до 90% [10].

Дыхание, иммунная система, пищеварение, гормональный баланс, кровяное давление и частота сердечных сокращений у человека поддерживаются автоматически, человек не имеет прямого влияния на эти процессы. Центром управления, ответственным за эти жизненно важные функции организма, является вегетативная нервная система (ВНС), которая регулирует их. Если эта система показывает признаки нарушения и это остается незамеченным, нарушаются системы физиологической адаптации, что приводит к серьезному расстройству здоровья пациента. Именно поэтому важно изучать состояние ВНС у пациентов, в том числе с хроническим описторхозом (ХО), для того чтобы при необходимости направить тера-

психические мероприятия на коррекцию выявленных нарушений [11]. Наиболее широко используемые методы клинической оценки активности симпатического нерва — реакции органов-мишеней на физиологические стимулы ВНС — это ортостатический тест, проба Вальсальвы, определение уровней катехоламинов плазмы крови, оценка чувствительности барорефлексов, терморегуляторный потовый тест и анализ variability частоты сердечных сокращений (ЧСС) — кардиоинтервалография [12, 13]. Среди этих тестов анализ variability сердечного ритма является широко распространенным методом неинвазивной и удобной оценки симпатовагусного соотношения. Анализ variability ЧСС может дать представление о функции ВНС и предоставить информацию о симпатико-парасимпатическом вегетативном балансе [14–16].

Вариability сердечного ритма является достоверным отражением многих физиологических факторов, модулирующих нормальный ритм сердца. Фактически они представляют мощное средство наблюдения за взаимодействием между симпатической и парасимпатической нервной системой. Структуре, генерирующей сигнал, присущи не только линейные, но и нелинейные формы действия. ЧСС — нестабильный сигнал, его вариации могут содержать индикаторы текущего заболевания или предупреждения о надвигающихся заболеваниях. Эти колебания являются результатом нескольких сложных физиологических процессов. Изучение и выявление отклонений в объемных данных требуют усилий и времени. Анализ вариаций ЧСС (мгновенная ЧСС в зависимости от оси времени) стал популярным неинвазивным инструментом оценки деятельности ВНС. Компьютерные аналитические инструменты для углубленного изучения данных за суточные интервалы могут быть очень полезны в диагностике. Таким образом, параметры сигнала variability сердечного ритма (ВСР), полученные и проанализированные с помощью специальных компьютерных программ, очень полезны в диагностике. ВСР — это колебания временных интервалов между соседними сердечными сокращениями. На рисунке показан способ расчета ВСР на основе интервалов R-R комплекса QRS, извлеченных из сигнала электрокардиограммы (ЭКГ) [17]. Кратковременная ВСР (~5 мин) генерируется двумя источниками. Первый включает сложное взаимодействие двух ветвей ВНС, т. е. симпатической и парасимпатической. Симпатическая активность увеличивает ЧСС, а парасимпатическая — снижает. Симпатическая и парасимпатическая системы могут быть активными одновременно. При этом повышение активности в одной системе необязательно приводит к снижению активности в другой. Внезапные изменения ЧСС в первую очередь опосредованы парасимпатической системой, и, следовательно, кратковременная ВСР в основном определяется парасимпатическими влияниями. Вторым источником влияния являются регуляторные механизмы, контролирующие ЧСС: дыхательная синусовая аритмия (RSA), барорецепторный рефлекс и ритмические изменения сосудистого тонуса. RSA описывает явление, при котором ЧСС увеличивается во время вдоха и уменьшается во время выдоха. Выраженная RSA с медленным, глубоким дыханием характеризует здоровый организм. Барорецепторы измеряют кровяное давление в ветви аорты и артериях и вызывают изменения ЧСС и тонуса сосудов посредством механизмов обратной связи. ВСР, наконец,

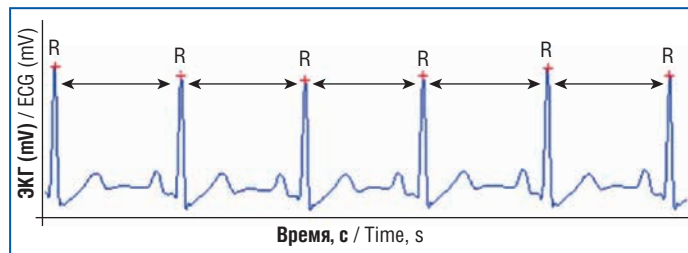


Рисунок. Вариability сердечного ритма [19]

Figure. Heart rhythm variability [19]

отражает все эти динамические и нелинейные физиологические процессы и поэтому может рассматриваться как мера нейрокардиальной функции, отражающая взаимодействие сердца и мозга и динамику ВНС [18, 19].

Вариability сердечного ритма является эмерджентным свойством взаимозависимых регуляторных систем, которые работают в разных временных масштабах, чтобы помочь организму адаптироваться к экологическим и психологическим проблемам. ВСР отражает регуляцию вегетативного баланса, артериального давления, газообмена, работы органов пищеварения, сердца и т. п. [20]. Оптимальный уровень ВСР связан со здоровьем и способностью к саморегуляции, а также с адаптивностью организма или его устойчивостью к патогенным стимулам. Более высокие уровни вагусно-опосредованной ВСР в покое связаны с выполнением различных функций и их эмоциональной обработкой префронтальной корой. Реактивность внутренней сердечной нервной системы на афферентную информацию может модулировать деятельность лобной коры и воздействовать на функции более высокого уровня центральной нервной системы [21].

Здоровое сердце не метроном. Колебания здорового сердца лучше всего описываются математическим хаосом, они сложны и нелинейны [22]. Нормальная ВСР для подростков и 20-летних составляет в среднем от 55 до 105 мс, но у большинства людей в возрасте 60 лет и старше ВСР ниже, в среднем от 25 до 45 мс [23]. Изменчивость нелинейных систем обеспечивает гибкость, позволяющую быстро справляться с неопределенностью и меняющейся средой. В то время как здоровые биологические системы демонстрируют пространственную и временную variability сердечного ритма, болезнь может нарушать эту variability вплоть до ее утраты [24].

Вариability сердечного ритма можно определить количественно путем простого расчета стандартного отклонения интервалов RR. Кроме того, в частотной области спектральный анализ ВСР выявляет три различных частотных диапазона модуляции ЧСС у людей. Типичная спектральная картина в нормальных условиях показывает наличие трех частотных диапазонов: диапазона очень низких частот (very low frequency, VLF), диапазона низких частот (low frequency, LF) и диапазона высоких частот (high frequency, HF). Мощность LF-компонента, по-видимому, связана с вагусной и симпатической активностью (LF-компонент увеличивается при каждой форме симпатической стимуляции), тогда как площадь HF-компонента обеспечивает количественный показатель влияния дыхания на ЭКГ-сигнал и может быть связана с активностью блуждающего нерва. Таким образом, соотношение LF/HF является важным маркером сим-

патической модуляции или симпатовагального баланса в контроле ВСР [25, 26].

Благодаря более доступным технологиям (аппаратное и программное обеспечение) и после установления Целевой группой Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии два десятилетия назад стандартов [27], подтвержденных рекомендациями Общества психофизиологических исследований [28], ВСР стала весьма серьезным методом психофизиологических исследований. Данный метод стандартизирован и сегодня широко используется во всем мире. Показатели variability ЧСС во временной и частотной области анализируются методами, рекомендованными Рабочей группой Европейского общества кардиологов [27]. За последние три десятилетия в мире были опубликованы более 40 тыс. исследований variability ЧСС при многих патологических состояниях, во время физической нагрузки или при различных физиологических состояниях [18].

Вегетативные аспекты у пациентов с ХО изучались авторами статьи и ранее. Настоящее исследование включает в себя анализ ВСР для своевременной коррекции адаптационных возможностей организма, особенно перед назначением терапии празиквантелом, который является нейротоксином и значительно утяжеляет вегетативные нарушения у пациента.

Цель исследования: комплексное изучение состояния вегетативной регуляции путем анализа ВСР у пациентов с ХО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании. В процессе выполнения исследования наблюдалась группа из 31 пациента (18 мужчин и 13 женщин) с ХО в возрасте от 18 до 55 лет. Сравнение проводилось с клиническими показателями системы желчевыделения и вегетативного обеспечения у 30 здоровых лиц (группы были сопоставимы по половозрастному составу). Больные прошли тщательное клиническое обследование, диагноз подтверждался лабораторным способом только при выделении яиц описторхов в кале или желчи.

При исследовании характера вегетативных изменений у изучаемых групп нами использовались методы частотного и спектрального анализа сердечного ритма. Все показатели оценивались в покое (в положении лежа) и активном ортостазе.

При изучении функции ВНС использовался метод математического анализа сердечного ритма по Баевскому, который наиболее полно отражает состояние адаптационно-компенсаторных механизмов всего организма [12].

Вычислялись показатели, характеризующие активность различных звеньев ВНС:

- ♦ МО — математическое ожидание динамического ряда кардиоинтервалов, отражает конечный результат всех регуляторных влияний на сердце и систему кровообращения в целом, обладает наименьшей изменчивостью среди всех математико-статистических показателей, поскольку это один из хорошо гомеостатируемых параметров организма и его отклонения от индивидуальной нормы обычно сигнализируют об увеличении нагрузки на аппарат кровообращения или о наличии патологических отклонений;

- ♦ СКО — среднее квадратичное отклонение значений динамического ряда кардиоинтервалов, один из основных показателей ВСР, характеризует состояние механизмов регуляции;

- ♦ Мо — мода (гуморальный канал центральной регуляции сердечного ритма);

- ♦ АМо — амплитуда моды (центральное нервное звено симпатической регуляции);

- ♦ CV — коэффициент вариации, представляет собой нормализованное значение СКО;

- ♦ ВР — вариационный размах (автономное, парасимпатическое звено) [12].

Оценивали показатели спектрального состава ритма сердца:

- ♦ HF — высокочастотные дыхательные волны (средняя мощность спектральной функции с периодом 0,15–0,35 Гц/с²) — характеризует активность автономного контура регуляции, преимущественно парасимпатических влияний;

- ♦ LF — низкочастотные (low frequency) медленные волны первого порядка (средняя мощность спектральных функций при 0,05–0,15 Гц/с²) — характеризует активность центрального контура регуляции, преимущественно симпатических влияний;

- ♦ VLF — сверхнизкочастотные (very low frequency) медленные волны второго порядка (средняя мощность спектральных функций при 0,004–0,05 Гц/с²) — характеризует нарушение гуморального уровня регуляции.

Вычислялись интегральные показатели (индексы), характеризующие соотношения первичных показателей:

- ♦ ИН — индекс напряжения (отражает степень централизации управления ритмом сердца);

- ♦ ИВР — индекс вегетативного равновесия (соотношение активности симпатического и парасимпатического звеньев);

- ♦ ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции;

- ♦ ВПР — вегетативный показатель ритма;

- ♦ КО — индекс ортостатической пробы (направленность и степень изменения функционирования ВНС, преимущественно симпатического ее отдела) [12, 13].

Полученные результаты обрабатывались при помощи оригинальной программы CORVEG — программа для ЭВМ CORVEG (свидетельство об официальной регистрации № 200061883 от 8 сентября 2000 г. Российского агентства по патентам и товарным знакам). Стандартное отклонение всех нормальных интервалов RR (SDNN) и разница между максимальной почасовой variability ЧСС (циркадным ритмом) рассчитывались как стандартные меры variability ЧСС во временной области. Спектральную мощность количественно определяли как с помощью быстрого преобразования Фурье, так и с помощью авторегрессионного анализа в четырех частотных диапазонах. Спектральные составляющие VLF рассчитывались по всему интервалу записи быстрым методом Фурье: от 0,003 до 0,04 Гц/с² (VLF), от 0,04 до 0,15 Гц/с² (LF) и от 0,15 до 0,40 Гц/с² (HF). Компоненты LF и HF рассчитываются из сегментов 100 RR-интервалов методом авторегрессии.

Обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc.). Качественные показатели представлены медианой, верхним и нижним квартилем (Me [LQ; HQ]), качественные — в виде частот (процентов). Сравнение двух групп количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна — Уитни,

анализ различий частот в сравниваемых группах — с помощью критерия χ^2 Пирсона. При количестве наблюдений менее 5 в какой-либо ячейке таблицы сопряженности использовалась рандомизационная процедура Монте-Карло. Для выявления ячеек, давших неслучайный вклад в статистику критерия, проводился расчет остатков с определением статистической значимости остатков. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования характера вегетативных изменений у пациентов с ХО и группы контроля представлены в таблицах 1 и 2.

При частотном анализе у пациентов с ХО выявлены существенные отклонения СКО, АМо, V в положении лежа и МО, СКО, Мо, АМо в активном ортостазе, что указывает на повышение влияния симпатического отдела ВНС и ослабление влияния парасимпатического отдела ВНС — уменьшение ВСР в группе ХО.

Показатели волн HF и MF статистически значимо отличались в группе ХО ($p < 0,05$) в положении лежа, что отражает нарушение гуморальной регуляции и снижение активности межсистемного уровня регуляции.

По приведенным выше показателям нами были вычислены индексы регуляторных систем ВНС. ИН был статистически значимо ($p < 0,05$) выше в группе ХО в ортостазе

по сравнению с контролем, что указывает на смещение вегетативного баланса в сторону симпатической системы. ИВР при нагрузке был статистически значимо выше, указывая на усиление симпатической регуляции. ПАПР статистически значимо выше в положении лежа и в ортостазе, что говорит о более выраженной избыточной централизации управления ритмом сердца у пациентов с ХО. КО статистически значимо выше в группе ХО, что указывает на усиление влияния симпатической нервной системы (табл. 3).

Изменения показателей регуляции сердечного ритма статистически значимо ($p < 0,05$) указывают на усиление симпатической регуляции в покое и ортостазе у больных с ХО. Кроме того, в группе больных с ХО вегетативный гомеостаз смещен в сторону симпатической нервной системы как в покое, так и при нагрузке, а у части (31%) больных выявляется дисрегуляция центрального типа. Вегетативный тонус и вегетативная реактивность статистически значимо ($p < 0,05$) также смещены в сторону симпатико- и гиперсимпатикотонии (табл. 4).

Оптимальный уровень ВСР указывает на нормальное функционирование и хорошие адаптационные способности организма человека в различных патогенных ситуациях [29, 30]. Чрезмерное напряжение приводит к снижению ВСР, нанося ущерб эффективному физиологическому функционированию и использованию энергии [31, 32], указывая на возрастное системное истощение, хронический стресс, патологию или неадекватное функ-

Таблица 1. Показатели частотного анализа сердечного ритма при ХО

Table 1. Frequency analysis of heart rhythm in CO

Показатель Parameter	Положение лежа / Prone position		Критический уровень значи- мости Significance level, p	Активный ортостаз / Active orthostasis		Критический уровень значи- мости Significance level, p
	ХО CO (n=31)	Контроль Controls (n=30)		ХО CO (n=31)	Контроль Controls (n=30)	
МО, с / EV, s	0,849 [0,823; 0,934]	0,86 [0,803; 0,93]	1,000	0,642 [0,603; 0,674]	0,743 [0,659; 0,807]	0,008
СКО, с / SD, s	0,043 [0,03; 0,06]	0,036 [0,027; 0,043]	0,029	0,043 [0,03; 0,06]	0,036 [0,027; 0,043]	0,029
Мо	0,84 [0,8; 0,88]	0,86 [0,8; 0,94]	0,374	0,64 [0,6; 0,68]	0,76 [0,64; 0,8]	0,009
АМо, %	39 [32; 53]	30 [23; 35]	0,002	52 [45; 59]	33 [27; 39]	0,000
CV	4,885 [3,76; 6,78]	4,14 [3,23; 5,22]	0,041	4,735 [3,82; 5,56]	4 [3,1; 5,62]	0,210
BP / VR	0,2 [0,16; 0,3]	0,16 [0,14; 0,2]	0,062	0,12 [0,08; 0,16]	0,12 [0,1; 0,2]	0,464

Note. CO, chronic opisthorchiasis; EV, expected value; SD, standard deviation; Mo, mode; AMo, mode amplitude; CV, coefficient of variation; VR, variation range.

Таблица 2. Спектральный анализ ВСР у пациентов с ХО в положении лежа (1) и активном ортостазе (2)

Table 2. Spectral analysis of heart rhythm variability in patients with CO in prone position (1) and active orthostasis (2)

Показатель, Гц/с ² / Parameter, Hz/s ²	ХО / CO (n=31)	Контроль / Controls (n=30)	Критический уровень значимости / Significance level, p
VLF 1	0,18 [0,12; 0,22]	0,2 [0,16; 0,28]	0,278
VLF 2	0,195 [0,15; 0,26]	0,19 [0,16; 0,23]	0,979
LF 1	0,28 [0,19; 0,32]	0,14 [0,11; 0,2]	0,005
LF 2	0,17 [0,12; 0,21]	0,14 [0,09; 0,2]	0,272
HF 1	0,2 [0,16; 0,32]	0,11 [0,09; 0,15]	0,000
HF 2	0,08 [0,07; 0,12]	0,09 [0,06; 0,13]	0,794

Note. CO, chronic opisthorchiasis; VLF, very low frequency; LF, low frequency; HF, high frequency.

Таблица 3. Индексы регуляторных систем ВНС у пациентов с ХО в положении лежа (1) и активном ортостазе (2)
Table 3. Indices of VNS regulatory systems in patients with CO in prone position (1) and active orthostasis (2)

Показатель / Parameter	ХО / CO (n=31)	Контроль / Controls (n=30)	Критический уровень значимости / Significance level, p
ИН 1 / TI 1	108,54 [66,29; 191,41]	97,05 [74,47; 153,65]	0,845
ИН 2 / TI 2	396,705 [219,73; 615,23]	185,81 [80,06; 250]	0,002
ИВР 1 / VEI 1	191,965 [116,67; 333,33]	171,43 [137,5; 250]	0,906
ИВР 2 / VEI 2	462,5 [281,25; 637,5]	275 [140,91; 390]	0,009
ПАПР 1 / IARP 1	44,495 [35,71; 65]	35,71 [25; 43,02]	0,007
ПАПР 2 / IARP 2	89,52 [70,31; 100]	44,59 [37,14; 51,79]	0,000
ВПР 1 / VRI 1	5,485 [3,97; 7,81]	7,1 [5,48; 10,82]	0,075
ВПР 2 / VRI 2	13,02 [9,19; 19,53]	10,42 [6,58; 14,53]	0,214
КО / OI	3,18 [1,51; 4,28]	1,5 [1,15; 2,32]	0,013

Note. CO, chronic opisthorchiasis; TI, tension index; VEI, vegetative equilibrium index; IARP, indicator of adequacy of regulatory process; VRI, vegetative rhythm indicator; OI, orthostatic index.

Таблица 4. Общая оценка активности регуляторных систем
Table 4. Overall assessment of regulatory system activity

Показатель / Parameter	ХО / CO (n=31)		Контроль / Controls (n=30)		p	p
	n	%	n	%		
Заключение в положении лежа / Prone position						
Норма / Normal	29	90,91	27	89,47	0,506	0,877
Функциональное напряжение / Functional strain	1	4,55	3	10,53		0,463
Перенапряжение / Overstrain	1	4,55	0	0,00		0,347
Заклучение в активном ортостазе / Active orthostasis						
Норма / Normal	11	36,36	22	73,68	0,012	0,017
Функциональное напряжение / Functional strain	10	31,82	8	26,32		0,699
Перенапряжение / Overstrain	10	31,82	0	0,00		0,016
Вегетативный тонус / Vegetative tonus						
Ваготония / Vagotonia	1	4,55	5	15,79	0,007	0,227
Эйтония / Eutony	8	27,27	20	68,42		0,008
Симпатикотония / Sympathicotonia	15	45,45	5	15,79		0,042
Гиперсимпатикотония / Hypersympathicotonia	7	22,73	0	0,00		0,027
Вегетативная реактивность / Vegetative reactivity						
Асимпатикотония / Asympathicotonia	7	22,73	0	0,00	0,005	0,027
Норма / Normal	6	18,18	19	63,16		0,003
Гиперсимпатикотония / Hypersympathicotonia	13	59,09	11	36,84		0,155

ционирование различных уровней систем саморегуляции и адаптации [27, 33, 34]. Такую картину мы увидели по результатам изучения частотного и спектрального анализа ВСР у пациентов с ХО, когда наблюдались отклонения по всем уровням вегетативной регуляции, что проявлялось в усилении активности симпатического отдела и снижении парасимпатической регуляции, вазорефлек-

торных и барорефлекторных механизмов, а также снижение гуморальной регуляции. Эти нарушения могут быть объяснены не только местным поражением билиарного тракта по типу воспаления желчевыводящих протоков, рефлекторным влиянием желчного пузыря на ЧСС, но и системным токсическим влиянием описторхозной инвазии на организм пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в целом полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХО наблюдается нарушение функционального состояния ВНС, снижение ВСР в сравнении с группой контроля. Необходимо разрабатывать схемы лечения ХО с включением в них методик, влияющих на вегетативный статус и вегетативную реактивность, нормализующих нейрогуморальный гомеостаз пациентов в процессе дегельминтизации и последующей реконвалесценции пациентов. Медикаментозная коррекция состояния ВНС должна рассматриваться как необходимое условие успешной реконвалесценции пациентов, страдающих ХО. Препаратами выбора могут служить вегетотропные препараты, например, с этой целью можно назначать пациентам β -адреноблокаторы, препараты калия и магния.

Литература / References

- Yossepowitch O., Gotesman T., Assous M. et al. Opisthorchiasis from imported raw fish. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2122–2126. DOI: 10.3201/eid1012.040410.
- Kiyan V.S., Bulashev A.K., Katokhin A.V. Opisthorchis felinus and Metorchis bilis Metacercariae in Cyprinid Fish Leuciscus idus in Nura-Sarysu River, Kazakhstan. *Korean J Parasitol.* 2018;56(3):267–274. DOI: 10.3347/kjp.2018.56.3.267.
- Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Проблемы лечения описторхозной инвазии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;3:53–56. [Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Problems of treatment of opisthorchiasis. *RMJ. Medical Review.* 2018;3:53–56 (in Russ.).]
- Pozio E., Gomez-Morales M.A. Clonorchiasis and opisthorchiasis. In: *Helminth Infections and Their Impact on Global Public Health.* Bruschi F., ed. Springer-Nature: Cham, Switzerland; 2022:221–256. DOI: 10.1007/978-3-031-00303-5.
- Armignacco O., Caterini L., Marucci G. et al. Human illnesses caused by Opisthorchis felinus flukes, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(12):1902–1905. DOI: 10.3201/eid1412.080782.
- Saijuntha W., Sithithaworn P., Petney T.N., Andrews R.H. Foodborne zoonotic parasites of the family Opisthorchiidae. *Res Vet Sci.* 2021;135:404–411. DOI: 10.1016/j.rvsc.2020.10.024.
- De Liberato C., Scaramozzino P., Brozzi A. et al. Investigation on Opisthorchis felinus occurrence and life cycle in Italy. *Vet Parasitol.* 2011;177(1-2):67–71. DOI: 10.1016/j.vetpar.2010.11.042.
- Caffara M., Serracca L., Gustinelli A. et al. Development and validation of species-specific molecular diagnostic tool for Opisthorchis felinus (Digenea, Opisthorchiidae) metacercariae. *Int J Food Microbiol.* 2017;242:98–100. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2016.11.024.
- Яблоков Д.Д. Описторхоз человека. Томск: Изд-во Том. ун-та; 1979. [Yablokov D.D. Human opisthorchiasis. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 1979 (in Russ.).]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in Russian Federation in 2020: State report. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka. M.: 2021 (in Russ.).]
- Cai Z., Cheng H., Xing Y. et al. Autonomic nervous activity analysis based on visibility graph complex networks and skin sympathetic nerve activity. *Front Physiol.* 2022;13:1001415. DOI: 10.3389/fphys.2022.1001415.
- Баевский Р.М., Кириллов О.В., Клецкин С.З. Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М.: Наука; 1984. [Bayevskiy R.M., Kirillov O.V., Kletskin S.Z. Mathematical analysis of heart rate under stress. M.: Nauka; 1984 (in Russ.).]
- Zemaityte D.J., Varoneckas G.A., Sokolov E.N. Interaction between the parasympathetic and sympathetic divisions of the autonomic nervous system in cardiac rhythm regulation. *Hum Physiol.* 1985;11(3):208–215.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93:1043–1065. DOI: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
- Thomas B.L., Claassen N., Becker P., Viljoen M. Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function. *Neuropsychobiology.* 2019;78:14–26. DOI: 10.1159/000495519.
- Skorić K.M., Adamec I., Cifrek M., Habek M. Analysis of Autonomic Nervous System Biosignals. In: *СМБЕБИХ 2021.* Badnjević A., Gurbeta Pokvić L., eds. Springer: Cham; 2021:20–27. DOI: 10.1007/978-3-030-73909-6_3.
- McCraty R., Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015;4:46–61. DOI: 10.7453/gahmj.2014.073.
- Grässler B., Dordevic M., Darius S. et al. Age-Related Differences in Cardiac Autonomic Control at Resting State and in Response to Mental Stress. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2218. DOI: 10.3390/diagnostics11122218.
- Laborde S., Mosley E., Thayer J.F. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research — Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Front Psychol.* 2017;8:213. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00213.
- Shaffer F., Ginsberg J.P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017;5:258. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Lane R.D., Reiman E.M., Ahem G.L., Thayer J.F. Activity in medial prefrontal cortex correlates with vagal component of heart rate variability during emotion. *Brain Cognit.* 2001;47:97–100.
- Goldberger A.L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *News Physiol Sci.* 1991;6:87–91.
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ variability ритма сердца. *Кардиология.* 1996;36(10):87–97. [Ryabykina G.V., Sobolev A.V. Analysis of heart rate variability. *Kardiologiya.* 1996;36(10):87–97 (in Russ.).]
- Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290(6):H2560–H2570. DOI: 10.1152/ajpheart.00903.2005.
- Vaillancourt D.E., Newell K.M. Changing complexity in human behavior and physiology through aging and disease. *Neurobiol Aging.* 2002;23(1):1–11. DOI: 10.1016/S0197-4580(01)00247-0.
- Peltola M.A. Role of Editing of R-R Intervals in the Analysis of Heart Rate Variability. *Front Physiol.* 2012;3:148. DOI: 10.3389/fphys.2012.00148.
- Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354–381.
- Berntson G.G., Stowell J.R. ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat! *Psychophysiology.* 1998;35(1):127–132.
- Singer D.H. High heart rate variability, marker of healthy longevity. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):910. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.038.
- McCraty R., Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015;4(1):46–61. DOI: 10.7453/gahmj.2014.073.
- Geisler F.C., Kubiak T., Siewert K., Weber H. Cardiac vagal tone is associated with social engagement and self-regulation. *Biol Psychol.* 2013;93(2):279–286. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.02.013.
- Reynard A., Gevirtz R., Berlow R. et al. Heart rate variability as a marker of self-regulation. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2011;36(3):209–215. DOI: 10.1007/s10484-011-9162-1.
- Singer D.H., Martin G.J., Magid N. et al. Low heart rate variability and sudden cardiac death. *J Electrocardiol.* 1988;21 Suppl:S46–S55. DOI: 10.1016/0022-0736(88)90055-6.
- Thayer J.F., Hansen A.L., Saus-Rose E., Johnsen B.H. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Ann Behav Med.* 2009;37(2):141–153. DOI: 10.1007/s12160-009-9101-z.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плотникова Екатерина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ORCID iD 0000-0002-6150-1808.

Карбышева Нина Валентиновна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 6560368, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0001-8320-3468.

Никонорова Марина Анатольевна — д.м.н., доцент, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 6560368, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0001-6621-9310.

Бесхлебова Ольга Васильевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, 6560368, Россия, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0003-4561-1019.

Иванова Мария Эдуардовна — заведующая вторым инфекционным отделением КГБУЗ АККЦОМД; 656019, Россия, г. Барнаул, ул. Гущина, д. 179; ORCID iD 0009-0007-9413-3216.

Синьков Максим Алексеевич — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург НИИ КПССЗ; 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6; ORCID iD 0000-0002-2494-8694.

Каннер Екатерина Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 6-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Контактная информация: Плотникова Екатерина Юрьевна, e-mail: eka-pl@rambler.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.08.2023.

Поступила после рецензирования 30.09.2023.

Принята в печать 20.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina Yu. Plotnikova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Training of Primary Care Doctors, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6150-1808.

Nina V. Karbysheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8320-3468.

Marina A. Nikonorova — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Infectious Diseases with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6621-9310.

Olga V. Beskhlebova — C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Infectious Diseases with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University; 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4561-1019.

Mariya E. Ivanova — Head of the Second Infectious Department, Altay Krai Clinical Center for Maternity and Childhood; 179, Gushchin str., Barnaul, 656019, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-9413-3216.

Maksim A. Sinkov — C. Sc. (Med.), cardiovascular surgeon, Scientific Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; 6, Sosnovyy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2494-8694.

Ekaterina V. Kanner — Dr. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Ilya D. Kanner — 6th year student of Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Contact information: Ekaterina Yu. Plotnikova, e-mail: eka-pl@rambler.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 09.08.2023.

Revised 30.09.2023.

Accepted 20.10.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-6

Влияние пандемии COVID-19 на психологическое благополучие студентов и преподавателей медицинских высших учебных заведений

Г.Г. Марьин¹, Е.А. Медведева², Н.И. Усольцева³, Г.А. Горбешко⁴, О.А. Свитич⁵, К.А. Зыков⁶, А.А. Плоскирева⁷, Д.А. Назаров⁸, М.А. Кинкулькина⁹, К.Г. Романова¹⁰, М.В. Черногорова¹¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

³РАН, Москва, Россия

⁴ФГБУ ФНКЦ МРИК ФМБА России, Солнечногорск, Россия

⁵ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

⁶ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

⁷ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

⁸Филиал № 5 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва, Россия

⁹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), Москва, Россия

¹⁰ФГБУ НМИЦО ФМБА России, Москва, Россия

¹¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка уровня психологического благополучия студентов и преподавателей высших медицинских учебных заведений в период пандемии COVID-19.

Материал и методы: в исследование вошли студенты (n=746) и преподаватели вузов (n=1184). В группе преподавателей 296 (25%) мужчин и 888 (75%) женщин. Средний возраст составил 41,1±15,1 года. В группе студентов 301 (40,3%) мужчина и 445 (59,7%) женщин. Средний возраст — 21,2±5,5 года. Для оценки психологического благополучия использовались: онлайн-опросник; шкала воспринимаемого стресса-10; опросник оценки здоровья пациентов (PHQ-4); опросник GAD-2; 5-балльная шкала Лайкерта; 10-балльная оценка конспирологического мировоззрения.

Результаты и обсуждение: анализ результатов шкалы воспринимаемого стресса-10 показал, что умеренное нервно-психическое перенапряжение испытывали 352 (29,7%) преподавателя и 213 (28,6%) студентов, выраженное — 39 (3,2%) и 36 (4,8%) соответственно. Высокая вероятность возникновения стресса отмечена у 70 (5,9%) преподавателей и 35 (4,6%) студентов. В период проведения исследования умеренный стресс испытывали 72,2% преподавателей и 68,2% студентов, высокий уровень стресса зафиксирован у 6,3 и 11,7% соответственно. Показано статистически значимое преобладание высокого уровня стресса у студентов ($p \leq 0,05$). Высокая вероятность возникновения депрессии отмечена у 106 (8,9%) преподавателей и 79 (10,6%) студентов, а необходимость оценки степени выраженности депрессии зафиксирована у 178 (15,0%) и 109 (14,6%) соответственно. Необходимость в углубленной оценке тревожности (проведение теста GAD-7) зарегистрирована у 106 (8,9%) преподавателей и 79 (10,6%) студентов. Обращение за психологической помощью допустили 458 (38,7%) преподавателей и 327 (43,8%) студентов, полностью исключили — 461 (38,9%) и 307 (41,2%) соответственно. Уровень социального оптимизма по поводу долгосрочного будущего оказался низким. Вместе с тем 661 (55,8%) преподаватель и 426 (57,1%) студентов считали, что их дети будут жить лучше, чем они. Только 649 (54,8%) преподавателей и 403 (54,0%) студента уверены в том, что россияне смогут изменить жизнь в стране к лучшему. Конспирологическое мировоззрение было характерно для 514 (43,4%) преподавателей и 302 (40,5%) студентов.

Заключение: проведенное исследование показало высокий уровень эмоционального и психологического напряжения как среди преподавателей, так и среди студентов, что влекло за собой развитие депрессии, тревоги, появление негативных мыслей, снижение позитивного настроения и веры в будущее и, как следствие, снижение мотивации и недоверие к социальным, психологическим и медицинским аспектам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: психологическое благополучие, депрессия, тревога, преподаватели, студенты, стресс, медицинские высшие учебные заведения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Марьин Г.Г., Медведева Е.А., Усольцева Н.И., Горбешко Г.А., Свитич О.А., Зыков К.А., Плоскирева А.А., Назаров Д.А., Кинкулькина М.А., Романова К.Г., Черногорова М.В. Влияние пандемии COVID-19 на психологическое благополучие студентов и преподавателей медицинских высших учебных заведений. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):733–741. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-6.

Effect of the COVID-19 pandemic on the psychological well-being of students and teachers of medical higher education institutions

G.G. Mar'in¹, E.A. Medvedeva², N.I. Usol'ceva³, G.A. Gorbeshko⁴, O.A. Svitich⁵, K.A. Zykov⁶, A.A. Ploskireva⁷, D.A. Nazarov⁸, M.A. Kinkul'kina⁹, K.G. Romanova¹⁰, M.V. Chernogorova¹¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴Scientific Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical Biological Agency, Solnechnogorsk, Russian Federation

⁵I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

⁶Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

⁷Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation

⁸Branch No. 5, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

⁹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁰National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

¹¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the psychological well-being of students and teachers of higher medical educational institutions during the COVID-19 pandemic.

Patients and Methods: the study included students (n=746) and university teaching staff (n=1184). Among teachers were 296 men (25%) and 888 women (75%). The mean age was 41.1±15.1 years. Among students were 301 men (40.3%) and 445 women (59.7%). The mean age was 21.2±5.5 years. An online questionnaire, Perceived Stress Scale (PSS), Patient Health Questionnaire (PHQ-4), GAD-2 questionnaire, 5-point Likert scale, and 10-point assessment of the conspiracy worldview were used to assess psychological well-being.

Results: the results of the PSS-10 have demonstrated that 352 teachers (29.7%) and 213 students (28.6%) experience moderate neuropsychic stress, whereas 39 teachers (3.2%) and 36 students (4.8%) experience severe neuropsychic stress. A high probability of stress was reported in 70 teachers (5.9%) and 35 students (4.6%). During the study period, 72.2% of teachers and 68.2% of students experienced moderate stress, whereas 6.3% of teachers and 11.7% of students experienced severe stress. A significant predominance of severe stress in students was reported ($p \leq 0.05$). A high likelihood of depression was reported in 106 teachers (8.9%) and 79 students (10.6%), whereas the need to assess depression severity was reported in 178 teachers (15.0%) and 109 students (14.6%). The need for an in-depth anxiety assessment (GAD-7) was reported in 106 teachers (8.9%) and 79 students (10.6%). 458 teachers (38.7%) and 327 students (43.8%) requested psychological support, while 461 teachers (38.9%) and 307 students (41.2%) were completely excluded from seeking psychological support. The level of social optimism about the long-term future was low. Meanwhile, 661 teachers (55.8%) and 426 students (57.1%) believed that their children would live better. Only 649 teachers (54.8%) and 403 students (54.0%) are confident that Russians are able to change their lives for the better in the country. A conspiracy worldview was typical for 514 teachers (43.4%) and 302 students (40.5%).

Conclusion: our findings show a high level of emotional and psychological stress both among teachers and students, which entailed the development of depression and anxiety, the appearance of negative thoughts, a decrease in positive attitude and faith in the future, and consequently, reduced motivation and distrust in social, psychological, and medical aspects.

KEYWORDS: psychological well-being, depression, anxiety, teachers, students, stress, medical higher education institutions.

FOR CITATION: Mar'in G.G., Medvedeva E.A., Usol'ceva N.I., Gorbeshko G.A., Svitich O.A., Zykov K.A., Ploskireva A.A., Nazarov D.A., Kinkul'kina M.A., Romanova K.G., Chernogorova M.V. Effect of the COVID-19 pandemic on the psychological well-being of students and teachers of medical higher education institutions. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(11):733–741 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-6.

ВВЕДЕНИЕ

Психологическое благополучие личности является одной из фундаментальных проблем в психологии, интерес к которой сохраняется на протяжении всей истории психологии как науки. Особенно актуально изучение данного направления в условиях меняющейся социальной обстановки — воздействия значительного количества антропогенных и природных факторов на человека. Одним из примеров такого воздействия стала пандемия COVID-19, охватившая большую часть населения России в 2020 г. и способствовавшая прямому и опосредованному влиянию на психическое здоровье и когнитивный потенциал человека [1].

Согласно современным представлениям, психологическое благополучие — многомерная конструкция, определение которой до сих пор остается предметом дискуссий [2, 3]. По определению Ролло Мэя, психологическое благополучие — это интегральное системное состояние человека или группы, которое представляет собой сложную взаимосвязь физических, психологических, культурных,

социальных и духовных факторов и отражает восприятие и оценку человеком своей самореализации с точки зрения пика потенциальных возможностей [4].

Понятие благополучия также рассматривается как основной критерий состояния здоровья. Согласно определению ВОЗ «здоровье — состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов»¹.

Многочисленные исследования связали феноменологические показатели благополучия с уменьшением активации центральной нервной системы в ответ на негативные стимулы. Было показано, что психологическое благополучие способно снизить риск возникновения соматических, психиатрических и неврологических заболеваний индивидов — депрессии, генерализованного тревожного расстройства, шизофрении и др. [5, 6].

Психологическое благополучие является одним из важных факторов процесса обучения. Десятилетия наблюдательных и интервенционных исследований связали показа-

¹ ВОЗ. Устав (Конституция) Всемирной организации здравоохранения. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/about/accountability/governance/constitution> (дата обращения: 14.09.2023).

тели психологического благополучия молодежи и взрослых с результатами в области здоровья, а также с образовательными и профессиональными достижениями, самореализацией [7–9].

Ряд авторов считают психологическое благополучие важным защитным фактором при психических расстройствах. Эмоциональные и поведенческие проблемы, которые не являются частью диагностированного расстройства, с каждым годом встречаются все чаще, причем их частота значительно увеличилась за последние 30 лет, особенно во время пандемии COVID-19 [10]. Проблемы, связанные с психическим здоровьем молодежи, могут с течением времени оказывать каскадное воздействие на результаты обучения и последующие профессиональные результаты, создавая серьезное экономическое бремя [11].

Результаты, полученные в ходе метаанализа, проведенного N. Vindegaard et al. [12], свидетельствуют о том, что в период пандемии COVID-19 у лиц, перенесших инфекцию, выявлен высокий (96,2%) уровень симптомов посттравматического стресса (PTSS) и статистически значимо высокий уровень симптомов депрессии. Пациенты с ранее существовавшими психическими расстройствами сообщали об ухудшении психиатрических симптомов. Исследования, в которых участвовали работники здравоохранения, выявили усиление депрессии / депрессивных симптомов, тревоги, психологического дистресса и плохого качества сна. Популяционные исследования показали более низкую степень психологического благополучия и более высокую степень тревоги и депрессии по сравнению с тем, что было до COVID-19.

Пандемия COVID-19 затронула все сферы жизни человека, продиктовав новые условия системе высшего образования, потребовав от всех участников процесса обучения быстрой адаптации к использованию информационных технологий в дистанционном образовании, что в ряде случаев увеличило психологическую нагрузку. Так, например, в исследовании R. Dragun et al. [13], проведенном при участии студентов-медиков Хорватии (n=1326), оценивали воспринимаемый стресс, качество жизни, счастье, беспокойство и состояние оптимизма как показатели психологического благополучия с использованием общего линейного моделирования. Авторы установили, что карантин и последующее гибридное обучение значительно повлияло на качество жизни, счастье, оптимизм (все $p < 0,001$) и восприятие стресса у студентов ($p = 0,005$). Наравне с этим авторы выявили, что приверженность лечению в случае возникновения заболевания положительно коррелировала с качеством жизни и временем учебы и отрицательно — с использованием гаджетов в период до карантина (все $p < 0,001$).

По данным систематического обзора и метаанализа 90 публикаций (46 284 случая) среди студентов вузов в течение трехлетнего периода пандемии COVID-19 общая распространенность симптомов тревоги составила 29,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 20,9–39,0; $K = 9$, $N = 22\ 357$), а общая распространенность симптомов депрессии — 23,2% (95% ДИ 15,7–32,9; $K = 12$, $N = 23\ 927$). Эти данные показали, что COVID-19 оказал значительное влияние на психологическое благополучие студентов университетов [14].

Кроме того, по мнению отечественных исследователей, социально-психологическая специфика дистанционного и гибридного обучения свидетельствует о снижении вклю-

ченности в обучение и изменении мотивации к получению знаний у участников учебного процесса [15].

Выявлено, что студенты медицинских вузов относятся к популяционной группе риска развития тревожно-депрессивных состояний и психозомоционального выгорания. Нарушенное психологическое благополучие на фоне стресса влияет на успеваемость студентов [16].

Известно, что стресс, как острый, так и хронический, приводит к каскаду биохимических процессов в нервной системе, проявлением которых является нарушение взаимодействия между стимулом к обучению и механизмом, участвующим в нарушении привычного поведения. Многочисленные нейротрансмиттеры и рецепторы опосредуют межрегионарную передачу информации (например, визуальную и слуховую), способствуя эмоциональному измерению познания и поведения. Следствием такого воздействия является нарушение функций, которые обеспечивают целостность психики, саморегуляцию психической деятельности в таких ее составляющих, как целеполагание, в том числе мотивация и намерения, формирование программы (выбор средств) реализации цели, контроль за осуществлением программы и ее коррекция [17]. Отсутствием мотивации — величайшей душевной трагедия, разрушающая все жизненные устои, как писал Г. Селье [18].

Многие клинические исследования показывают, что при наличии стресса не только снижается мотивация к обучению, но и возникают обесценивание полученных знаний, затруднение воспроизведения имеющихся умений и навыков. Постоянная загруженность сознания обсуждением причин стресса и поиском выхода из него снижает емкость оперативной памяти, а измененный при стрессе гормональный фон вносит нарушения в процесс воспроизведения необходимой информации. Следует также отметить нарушения взаимодействия полушарий мозга при выраженном эмоциональном стрессе в сторону большего доминирования правого, «эмоционального» полушария, и уменьшения влияния левой, «логической» половины коры больших полушарий на сознание человека. Все вышеназванные процессы не только являются следствием развития психологического стресса, но и препятствуют его успешному и своевременному разрешению, так как снижение мыслительного потенциала затрудняет поиски выхода из стрессовой ситуации. Многочисленными исследованиями доказано, что стресс вызывает реорганизацию лобно-тригемной области и гиппокампа, что становится причиной нарушения памяти и расстройств поведения [19–23].

В ряде исследований подтверждены многочисленные негативные эффекты конспирологических убеждений. Вера в теорию заговора нередко ведет к стрессу и способствует неблагоприятному для здоровья поведению, в числе прочего может снижать вероятность вакцинации, формировать скептическое отношение к мерам предотвращения распространения заболеваний. Во время пандемии COVID-19 вера в теорию заговора снижала эффективность противоэпидемических мероприятий. Социальные и политические последствия веры в теорию заговора способствовали снижению доверия к науке и деструктивному политическому поведению [24, 25].

Таким образом, **целью исследования** явилась оценка уровня психологического благополучия студентов и преподавателей высших медицинских учреждений в период пандемии COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января по март 2022 г. проведено поперечное одномоментное онлайн-исследование (платформа anacetolog.ru). В исследовании приняли участие сотрудники вузов (профессорско-преподавательский состав), студенты 4, 5 и 6-х курсов ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России, Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Для оценки психологического благополучия студентов и профессорско-преподавательского состава было проанализировано 1930 анкет: 1184 — профессорско-преподавательского состава и 746 — студентов. В группе преподавателей было 296 (25%) мужчин и 888 (75,0%) женщин. Средний возраст составил $41,05 \pm 15,11$ года. В группе студентов был 301 (40,3%) мужчина и 445 (59,7%) женщин. Средний возраст — $21,2 \pm 5,5$ года. Все респонденты, участвовавшие в исследовании, были добровольцами.

Критерии включения в исследование: возраст 18 лет и старше; принадлежность к обучающимся в медицинском вузе или сотрудникам медицинских вузов; добровольное согласие на заполнение онлайн-опросника.

Критерии исключения из исследования: лица, имеющие другую профессиональную принадлежность и не относящиеся к студентам и сотрудникам медицинских вузов; заполнение онлайн-анкеты менее чем за 8 мин.

Онлайн-опросник состоял из двух частей: паспортной части и блока специальных вопросов. Паспортная часть анкеты включала данные о возрасте, профессии, месте проживания. Специальный блок анкеты состоял из вопросов, связанных с особенностями течения заболевания COVID-19, и вопросов, отражающих психологическую составляющую респондента. Для оценки воспринимаемого стресса использовалась шкала воспринимаемого стресса-10 (Perceived Stress Scale-10 — PSS-10). Шкала PSS-10 включает 10 вопросов, распределенных в 2 субшкалы: перенапряжение (оценка факторов дистресса — шкала с прямыми пунктами) и противодействие стрессу (оценка совладания — шкала с обратными пунктами). Параметры ответов включали градацию от 1 («никогда») до 5 («часто»). Высокий балл по субшкалам и по шкале в целом свидетельствовал о высоком уровне стресса [26, 27].

Для оценки депрессии и тревоги использовались валидированные ультракороткие скрининговые тесты, в частности «Опросник оценки здоровья пациентов» (Patient Health Questionnaire — PHQ-4). Опросник PHQ-4 состоит из двух частей: опросника PHQ-2 и опросника генерализованного тревожного расстройства ГТР-2 (сокращенная версия ГТР-7), которые служат в качестве ультракороткого скрининга депрессии и тревоги, а при суммировании баллов — общего психологического дистресса² [28]. Границей нормы и патологии принято считать оценку в 3 балла. Оценка 3 балла и выше свидетельствует о необходимости применения полной версии шкалы PHQ-9 для уточнения выраженности депрессии. Сумма баллов, равная 4, 5 или 6, свидетельствует о высокой вероятности наличия клинически выраженной депрессии [29].

Для оценки тревожных расстройств использовался опросник GAD-2, применяемый в качестве скрининга генерализованного тревожного расстройства (GAD). Града-

ция по каждому пункту составляет от 0 («никогда») до 3 («почти каждый день»). Общий балл (от 0 до 6) использовался для разделения пациентов на группы по уровню тяжести: минимальное тревожное расстройство (0–2) и тяжелое тревожное расстройство (3–6). Сумма баллов 3 и более свидетельствует о необходимости проведения расширенного исследования с использованием опросника GAD-7 [30].

Для изучения общего восприятия сложившейся общественной и мировой обстановки, отражающего в целом понятие «социальный оптимизм», использовалась 5-балльная шкала Лайкерта, разработанная автором в 1932 г., оценивающая степень согласия или несогласия с конкретным утверждением или проблемой и вариантами ответа от «полностью не согласен» до «полностью согласен», где 1 — совершенно не согласен; 2 — скорее не согласен; 3 — ни то, ни другое / трудно сказать; 4 — скорее согласен; 5 — полностью согласен. Для оценки конспирологического мировоззрения были использованы ответы респондентов с обобщенной формулировкой: «Я думаю, что официальная версия событий, которую дают власти, очень часто скрывает правду» с 10-балльной оценкой результата, где 1–2 балла — совершенно не согласен; 3–4 балла — скорее не согласен; 5–6 баллов — ни то, ни другое / трудно сказать; 7–8 баллов — скорее согласен; 9–10 баллов — полностью согласен.

Для проведения статистического анализа использовался пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0.

Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовались частоты и доли (%) в каждой выборке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ОЦЕНКА ВОСПРИНИМАЕМОГО СТРЕССА

Анализ проведенного опроса, основанного на результатах подшкал PSS-10, показал, что большая часть преподавателей (96,6%) и студентов (95,2%) испытывали легкое и умеренное нервно-психическое перенапряжение (рис. 1).

Несмотря на низкий процент респондентов, испытывающих выраженное нервно-психическое перенапряжение, данную категорию нельзя не учитывать, поскольку это та когорта, которая уже потенциально имеет риск развития тяжелых эмоциональных расстройств и на момент опроса нуждалась в проведении профилактических, лечебных или других мероприятий. Известно, что стресс, как острый, так и хронический, приводит к каскаду биохимических процессов в нервной системе. Многочисленные нейротрансмиттеры и рецепторы опосредуют межрегионарную передачу информации (например, визуальную и слуховую), способствуя эмоциональному изменению познания и поведения. Следствием такого воздействия является нарушение функций, которые обеспечивают целостность психики, саморегуляцию психической деятельности. При наличии стресса не только снижается мотивация к обучению и преподаванию, но и возникает обесценивание полученных знаний и проделанной работы [18].

² The Patient Health Questionnaire (PHQ). (Electronic resource.) URL: <https://www.phqscreeners.com> (access date: 12.09.2023).

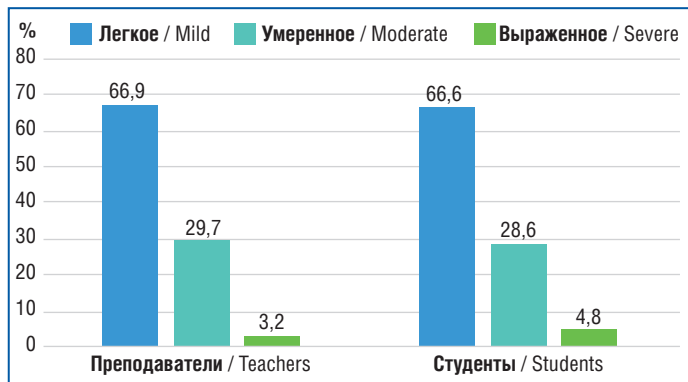


Рис. 1. Нервно-психическое перенапряжение по шкале PSS-10

Fig. 1. Nervous mental stress of teachers and students (PSS)
PSS — Perceived Stress Scale

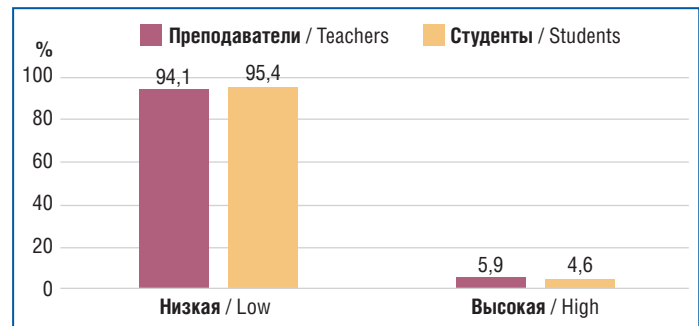


Рис. 2. Устойчивость к воздействию стрессовой среды и эмоциональная выносливость по субшкале «Противодействие стрессу» у преподавателей и студентов

Fig. 2. Resistance to stressful environment and emotional endurance by “Countering stress” subscale among teachers and students

Таблица 1. Вероятность возникновения депрессии (интерпретация PHQ-2)

Table 1. Likelihood of depression (PHQ-2 interpretation)

Балл PHQ-2 PHQ-2 score	Преподаватели Teachers, n (%)	Студенты Students, n (%)	Вероятность большого депрессивного эпизода / Possibility of a major depressive episode, %	Вероятность любого депрессивного эпизода / Possibility of any depressive episode, %
0	530 (44,8)	354 (47,5)	-	-
1	180 (15,2)	106 (14,2)	15,4	36,9
2	296 (25,0)	177 (23,7)	21,1	48,3
3	58 (4,9)	32 (4,3)	38,4	75,0
4	48 (4,1)	31 (4,2)	45,5	81,2
5	29 (2,5)	16 (2,1)	56,4	84,6
6	43 (3,6)	30 (4,0)	78,6	92,9

Оценка результатов подшкалы «Противодействие стрессу» свидетельствовала о низкой устойчивости респондентов к воздействию стрессовой среды и низкой эмоциональной выносливости у абсолютного большинства преподавателей и студентов (94,1 и 95,4% соответственно) (рис. 2).

Эмоциональная устойчивость отражает свойства здоровой нервной системы, тогда как повышенная эмоциональная реактивность — наоборот, что в последующем может приводить к появлению расстройств психических функций, развитию аффективной патологии (депрессия, тревога, расстройство личности и др.).

По результатам нашего исследования высокая вероятность возникновения депрессии (4 балла и более) была выявлена у 10,1% преподавателей и 10,3% учащихся. Необходимость расширенной оценки уровня депрессии (применение полной шкалы PHQ-9 для уточнения выраженности депрессии) была зафиксирована у 15 и 14,6% соответственно (табл. 1).

Усредненный показатель GAD-2 по выборке составил $0,86 \pm 1,3$ балла, необходимость в углубленной оценке тревожности (проведение теста GAD-7) зарегистрирована у 8,9% преподавателей и 10,6% студентов (табл. 2).

Из представленных данных видно, что депрессия и тревога — наиболее распространенные расстройства настроения — оказывают значительное влияние как на работу, так и на здоровье и личную жизнь человека [30]. Известно, что эти два состояния тесно связаны с функ-

Таблица 2. Распределение респондентов в зависимости от общего балла по GAD-2

Table 2. Distribution of respondents depending on the total GAD-2 score

Общий балл GAD-2 Overall GAD-2 score	Преподаватели Teachers, n (%)	Студенты Students, n (%)
0	678 (57,3)	449 (60,2)
1	219 (18,5)	125 (16,8)
2	181 (15,3)	93 (12,5)
3	52 (4,4)	29 (3,9)
4	28 (2,4)	23 (3,1)
5	8 (0,7)	11 (1,5)
6	18 (1,5)	16 (2,1)

циональными нарушениями, нетрудоспособностью и использованием медицинских услуг. Тревога оказывает существенное влияние на функциональный статус участников преподавательской деятельности и на эффективность обучения студентов. В литературе описана умеренная и высокая корреляция между выгоранием на работе, депрессией и тревожностью. Аффективные расстройства

(тревога, депрессия) увеличивают риск эмоционального выгорания, представляющего собой триаду из эмоционального истощения, деиндивидуализации и низкой самооценки [31].

В нашем исследовании зарегистрированы более высокие показатели уровня депрессии и тревоги (10,1 и 10,3%), чем у населения в целом. Так, по данным ВОЗ (2017 г.), показатель депрессии в Европейском регионе колебался от 3,8 до 6,3%, а в России составлял 5,5% от общего населения [32]. Наличие симптомов тревоги и депрессии не только отражается на мотивационном поведении человека, но и увеличивает риск психических и сердечно-сосудистых заболеваний, возникновения системного воспаления, ассоциированного не только с нарушением метаболизма, но и с рядом кожных, инфекционных и аутоиммунных патологий [32, 33].

Оценка возможности обращения за специализированной помощью показала, что в случае необходимости готовы были обратиться за психологической помощью 38,7% преподавателей и 43,8% студентов, полностью исключали такую возможность 38,9 и 41,2% соответственно.

Негативное отношение к обращению за психологической помощью часто связано с устойчивой стигматизацией, поскольку до настоящего времени стигматизация в области психического здоровья расценивается как позор, общественное неодобрение или социальная дискредитация лиц, страдающих психическими нарушениями. Это часто связано с общим страхом общества, отсутствием уважения и отказом принять человека, живущего с психологической проблемой [33].

Анализ социального оптимизма, проведенный на основе оценки по шкале Лайкерта, свидетельствовал о том, что уровень социального оптимизма по поводу долгосрочного будущего низкий: лишь 55,8% преподавателей и 57,1% студентов верят, что их дети будут жить лучше, чем они; 54,8% преподавателей и 54,0% студентов уверены в том, что россияне смогут изменить жизнь в стране к лучшему (табл. 3).

Уровень оптимизма по поводу ближайшего будущего оказался еще ниже: только 28,6% преподавателей и 32,8% студентов верят, что в ближайшие 3–4 года сократится уровень социального неравенства. Только 49,7% преподавателей и 53,8% студентов убеждены, что российское общество сможет решить большинство проблем, которые сегодня волнуют жителей страны.

Учитывая вышепредставленные показатели, мы провели скрининговую оценку конспирологического мировоззрения. Усредненный показатель в группе преподавателей составил $5,49 \pm 4,08$ балла, в группе студентов — $6,09 \pm 2,91$ балла. Конспирологическое мировоззрение было характерно для 43,4% преподавателей и 40,5% студентов (табл. 4).

Полученные показатели можно считать высокими. Исходя из того, что конспирологические убеждения свойственны людям с высокой тревожностью и эмоциональной лабильностью, можно предположить, что чем выше уровень тревожности, напряженности и стресса, тем сложнее оценка происходящего в обществе и стране в целом [34].

Согласно популяционному исследованию, проведенному при участии респондентов из 39 стран, установлено, что в обществе со склонностью к конспирологическому мышлению отмечаются меньшая проактивность в завязывании межличностных контактов, меньшая склонность к самораскрытию и генерализованному доверию [34].

Таблица 3. Распределение респондентов в зависимости от оценки социального оптимизма (шкала Лайкерта)
Table 3. Distribution of respondents depending on social optimism assessment (Likert scale)

Суждение Opinion	Вариант ответа Answer	Преподаватели / Teachers, n (%)	Студенты Students, n (%)
Я уверен(а), что россияне смогут изменить жизнь в стране к лучшему I am confident that Russians are able to change their lives for the better in the country	1	88 (7,4)	51 (6,8)
	2	124 (10,5)	72 (9,7)
	3	278 (23,5)	220 (29,5)
	4	413 (34,9)	250 (33,5)
	5	236 (19,9)	153 (20,5)
Наши дети будут жить лучше нас Our children would live better	1	57 (4,8)	34 (4,6)
	2	126 (10,6)	67 (9)
	3	340 (28,7)	219 (29,4)
	4	392 (33,1)	258 (34,6)
	5	269 (22,7)	168 (22,5)
Российское общество сможет решить большинство проблем, которые сегодня волнуют жителей нашей страны Russian society is able to solve most of issues that concern the residents of our country today	1	98 (8,3)	54 (7,2)
	2	170 (14,4)	89 (11,9)
	3	328 (27,7)	202 (27,1)
	4	372 (31,4)	249 (33,4)
	5	216 (18,2)	152 (20,4)
В ближайшие 3–4 года уровень социального неравенства в нашей стране снизится In the next 3–4 years, the level of social inequality in our country will decrease	1	225 (19)	134 (18)
	2	268 (22,6)	160 (21,4)
	3	352 (29,7)	207 (27,7)
	4	186 (15,7)	139 (18,6)
	5	153 (12,9)	106 (14,2)
Необходима массовая вакцинация россиян от COVID-19 Mass vaccination of Russians against COVID-19 is required	1	88 (7,4)	56 (7,5)
	2	88 (7,4)	63 (8,4)
	3	249 (21)	141 (18,9)
	4	367 (31)	225 (30,2)
	5	392 (33,1)	261 (35)
Я не доверяю вакцинам против COVID-19, так как они были разработаны в спешке I don't trust COVID-19 vaccines because they were developed in a hurry	1	391 (33)	244 (32,7)
	2	231 (19,5)	140 (18,8)
	3	314 (26,5)	170 (22,8)
	4	170 (14,4)	132 (17,7)
	5	78 (6,6)	60 (8)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокий уровень эмоционального и психологического напряжения как среди преподавателей, так и среди студентов, что влекло за собой развитие депрессии, тревоги, негативных мыслей, снижение позитивного настроения и веры в будущее и, как следствие, снижение мотивации и недоверие к со-

Таблица 4. Распределение респондентов в зависимости от оценки конспирологического мировоззрения, n (%)
Table 4. Distribution of respondents depending on their assessment of conspiracy theories, n (%)

Категория респондентов Respondents	Оценка / Score									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Преподаватели / Teachers (n=1184)	205 (17,3)	82 (6,9)	79 (6,7)	56 (4,7)	248 (20,9)	101 (8,5)	70 (5,9)	95 (8,0)	53 (4,5)	195 (16,5)
Студенты / Students (n=746)	148 (19,8)	40 (5,4)	52 (7,0)	35 (4,7)	169 (22,7)	43 (5,8)	47 (6,3)	57 (7,6)	23 (3,1)	132 (17,7)

циальным, психологическим и медицинским аспектам, риску возникновения сердечно-сосудистых, нервных, эндокринных и аутоиммунных заболеваний. Это свидетельствует о необходимости разработки мероприятий, направленных на повышение социального оптимизма, снижение нервно-психического перенапряжения и тревожности в изучаемой когорте, поиск параметров, открытых для воздействия с целью обеспечения наибольшей эффективности позитивных изменений. Целесообразно стимулировать возможность социальной интеграции в обществе, которая будут способствовать повышению социального оптимизма, поддерживать оптимизм и веру личности в способность влиять на свою судьбу, повышать самооценку, мотивацию, готовность принятия рисков, что в целом повысит позитивную оценку коллективного будущего.

Литература / References

- Shetty P.A., Ayari L., Madry J. et al. The Relationship Between COVID-19 and the Development of Depression: Implications on Mental Health. *Neurosci Insights*. 2023;18:26331055231191513. DOI: 10.1177/26331055231191513.
- Ryff C.D. Psychological well-being revisited: advances in the science and practice of eudaimonia. *Psychother Psychosom*. 2014;83(1):10–28. DOI: 10.1159/000353263.
- Courbet O., Daviot Q., Kalamarides V. et al. Promoting psychological well-being in preschool children: study protocol for a randomized controlled trial of a mindfulness- and yoga-based socio-emotional learning intervention. *Trials*. 2022;23(1):1050. DOI: 10.1186/s13063-022-06979-2.
- Мэй Р. Искусство психологического консультирования. Пер. с англ. Кругловой Т.К. М.: Независимая фирма «Класс»; 1994. [Mey R. The Art of Psychological Counseling. Translation from English Kruglova T.K. M.: Nezavisimaya firma "Klass"; 1994 (in Russ.).]
- Keyes C.L. The mental health continuum: from languishing to flourishing in life. *J Health Soc Behav*. 2002;43(2):207–222. PMID: 12096700.
- Keyes C.L. Mental illness and/or mental health? Investigating axioms of the complete state model of health. *J Consult Clin Psychol*. 2005;73(3):539–548. DOI: 10.1037/0022-006X.73.3.539.
- Adler A., Seligman M.E. Using wellbeing for public policy: Theory, measurement, and recommendations. *IJW*. 2016;6(1):1–35. DOI: 10.5502/ijw.v6i1.429.
- Ben-Arieh A., Casas F., Fmnes I., Korbin J.E. Multifaceted concept of child well-being. *Handbook of child well-being*. Springer: Dordrecht, 2014. DOI: 10.1007/978-90-481-9063-8_134.
- Ryff C.D., Singer B.H. Know Thyself and become what you are: A eudaimonic approach to psychological well-being. *Journal of Happiness Studies*. 2008;9(1):1–11. DOI: 10.1007/s10902-006-9019-0.
- Collishaw S. Annual Research Review: secular trends in child and adolescent mental health. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):370–393. DOI: 10.1111/jcpp.12372.
- Kern M.L., Waters L.E., Adler A., White M.A. A multidimensional approach to measuring well-being in students: application of the PERMA framework. *J Posit Psychol*. 2015;10(3):262–271. DOI: 10.1080/17439760.2014.936962.
- Vindegard N., Benros M.E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531–542. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048.
- Dragun R., Veček N.N., Marendić M. et al. Have Lifestyle Habits and Psychological Well-Being Changed among Adolescents and Medical Students Due to COVID-19 Lockdown in Croatia? *Nutrients*. 2020;13(1):97. DOI: 10.3390/nu13010097.
- Ebrahim A.H., Dhahi A., Husain M.A., Jahrami H. The Psychological Well-Being of University Students amidst COVID-19 Pandemic: Scoping review, systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2022;22(2):179–197. DOI: 10.18295/squmj.6.2021.081.
- Панферов В.Н., Безгодова С.А., Васильева С.В. и др. Эффективность обучения и академическая мотивация студентов в условиях онлайн-взаимодействия с преподавателем (на примере видеолекции). *Социальная психология и общество*. 2020;11(1):127–143. DOI: 10.17759/sps.2020110108.
- [Panferov V.N., Bezgodova S.A., Vasileva S.V. et al. Efficiency of learning and academic motivation of students in conditions of online interaction with the teacher (on the example of video-lecture). *Sotsial'naya psikhologiya i obshchestvo*. 2020;11(1):127–143 (in Russ.).] DOI: 10.17759/sps.2020110108.
- Фомина А.В., Есимханова А. Медико-социальные аспекты формирования профессиональной мотивации студентов в процессе обучения в медицинском вузе (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2021;28(4):59–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67.
- [Fomina A.V., Yesimkhanova A. Medical and social aspects of students' professional motivation in training at a medical university (literature review). *Journal of new medical technology*. 2021;28(4):59–67 (in Russ.).] DOI: 10.24412/1609-2163-2021-4-59-67.
- Sharp B.M. Basolateral amygdala and stress-induced hyperexcitability affect motivated behaviors and addiction. *Transl Psychiatry*. 2017;7(8):e1194. DOI: 10.1038/tp.2017.161.
- Селье Г. Стресс без дистресса. М.: Просвещение; 1979. [Sel'ye G. Stress without distress. M.: Prosveshcheniye; 1979 (in Russ.).]
- Вейн А.М. Предисловие к сборнику научных трудов, посвященных эмоциональному стрессу. В кн.: Роль эмоционального стресса в генезе нервнопсихических заболеваний. Под ред. Вейна А.М. М., 1977:3–4.
- [Veyn A.M. Preface to a collection of scientific papers devoted to emotional stress. In: The role of emotional stress in the genesis of neuropsychiatric diseases. Vein A.M., ed. M., 1977:3–4 (in Russ.).]
- Щербатых Ю.В. Психология стресса и методы коррекции. СПб.: Питер; 2008.
- [Shcherbatykh Yu.V. Psychology of stress and correction methods. SPb.: Piter; 2008 (in Russ.).]
- Wolf O.T. Stress and memory in human: twelve years of progress? *Brain Res*. 2009;1293:142–154. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.04.013.
- Ohmura Y., Yoshioka M. The roles of corticotropin releasing factor (CRF) in responses to emotional stress: is CRF release a cause or result of fear/anxiety? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8(6):459–469. DOI: 10.2174/187152709789824679.
- Kehagia A.A., Murray G.K., Robbins T.W. Learning and cognitive flexibility: frontostriatal function and monoaminergic modulation. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(2):199–204. DOI: 10.1016/j.conb.2010.01.007.

24. Kazun A.D. Conspiracy thinking: Concept, measurement and factors. *Ekonomicheskaya sotsiologiya*. 2022;23(2):91–108. DOI: 10.17323/1726-3247-2022-2-91-117.
[Kazun A.D. Conspiracy thinking: Concept, measurement and factors. *Ekonomicheskaya sotsiologiya*. 2022;23(2):91–108 (in Russ.)]. DOI: 10.17323/1726-3247-2022-2-91-117.
25. Nestik T., Deyneka O., Maksimenko A. Социально-психологические предпосылки веры в конспирологические теории происхождения COVID-19 и вовлеченность в сетевые коммуникации. *Социальная психология и общество*. 2020;11(4):87–104. DOI: 10.17759/sps.2020110407.
[Nestik T.A., Deyneka O.S., Maksimenko A.A. Socio-Psychological Predictors of Belief in Conspiracy Theories of the Origin of COVID-19 and Involvement in Social Media. *Sotsial'naya psikhologiya i obshchestvo*. 2020;11(4):87–104 (in Russ.)]. DOI: 10.17759/sps.2020110407.
26. Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385–396.
27. Абабков В.А., Барышников К., Воронцова-Венгер О.В. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника «Шкала воспринимаемого стресса-10». *Вестник СПбГУ. Серия 16: Психология. Педагогика*. 2016;2:6–15. DOI: 10.21638/11701/spbu16.2016.202.
[Ababkov V.A., Barisnikov K., Vorontzova-Wenger O.V. et al. Validation of the Russian version of the questionnaire “Scale of perceived stress-10”. *Vestnik SPbGU. Seriya 16: Psikhologiya. Pedagogika*. 2016;2:6–15 (in Russ.)]. DOI: 10.21638/11701/spbu16.2016.202.
28. Konstantakopoulos G., Sofianopoulou E., Touloumi G., Ploumpidis D. [Ultra-short questionnaires for the detection of depression and anxiety]. *Psychiatriki*. 2013;24(4):288–297. PMID: 24486977.
29. Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г. и др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9: чувствительность и специфичность при выявлении депрессии у пациентов общемедицинской амбулаторной практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):18–24. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
[Pogosova N.V., Dovzhenko T.V., Babin A.G. et al. Russian version of PHQ-2 and 9 questionnaires: sensitivity and specificity in detection of depression in outpatient general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):18–24 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-3-18-24.
30. Garcia-Campayo J., Zamorano E., Ruiz M.A. et al. The assessment of generalized anxiety disorder: psychometric validation of the Spanish version of the self-administered GAD-2 scale in daily medical practice. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:114. DOI: 10.1186/1477-7525-10-114.
31. Gao L., Wang L.L., Yang R. et al. Anxiety, Depression, Perceived Stress, and Burnout Among Chinese Researchers: A Cross-Sectional Nationwide Study. *Psychol Res Behav Manag*. 2023;16:4209–4220. DOI: 10.2147/PRBM.S431011.
32. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Макарова Ю.К. и др. Ассоциируется ли уровень тревоги и депрессии в популяции со смертностью населения? По данным исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):3009. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3009.
[Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Makarova Yu.K. et al. Is the population level of anxiety and depression associated with mortality? Data from the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3009 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3009.
33. Guerrero L.R., Hong S., Tarraf W. et al. Association of anxiety and depressive symptoms with C-reactive protein in diverse Latinos: Results from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *PLoS One*. 2023;18(8):e0289833. DOI: 10.1371/journal.pone.0289833.
34. Alluhaibi B.A., Awadalla A.W. Attitudes and stigma toward seeking psychological help among Saudi Adults. *BMC Psychol*. 2022;10(1):216. DOI: 10.1186/s40359-022-00923-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Марьин Герман Геннадьевич — д.м.н., доцент, профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-2179-8421.

Медведева Евгения Александровна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

Усольцева Наталья Ивановна — к.м.н., врач-невролог, эксперт РАН; 119071, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 14; ORCID iD 0000-0002-7269-6444.

Горбешко Герасим Анатольевич — врач функциональной диагностики, врач-нейрофизиолог ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России; 141551, Россия, г. Солнечногорск, д. Голубое; ORCID iD 0000-0001-6593-5753.

Свитич Оксана Анатольевна — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, директор ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; 105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5а; ORCID iD 0000-0003-1757-8389.

Зыков Кирилл Алексеевич — д.м.н., член-корр. РАН, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

Плоскирева Антонина Александровна — д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Назаров Дмитрий Александрович — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе филиала № 5 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко»; 105064, г. Москва, Яковлево-Польский пер., д. 8а; ORCID iD 0000-0003-2925-1527.

Кинкулькина Марина Аркадьевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ИЭМО, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8386-758X.

Романова Ксения Германовна — врач ФГБУ НМИЦО ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-0099-3036.

Черногорова Марина Викторовна — д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0001-6556-119X.

Контактная информация: Усольцева Наталья Ивановна, e-mail: nusolceva.ran@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.09.2023.

Поступила после рецензирования 05.10.2023.

Принята в печать 27.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

German G. Mar'in — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Epidemiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2179-8421.

Evgeniya A. Medvedeva — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgoroukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

Natal'ya I. Usol'ceva — *C. Sc. (Med.), neurologist, expert of the RAS; 14, Leninskiy av., Moscow, 119071, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7269-6444.*

Gerasim A. Gorbeshko — *functional diagnostics doctor, neurophysiologist, Scientific Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical Biological Agency; Goluboe vill., Solnechnogorsk, 141551, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6593-5753.*

Oksana A. Svitich — *Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor, Director, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums; 5A, Malyy Kazennyy lane, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1757-8389.*

Kirill A. Zykov — *Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor of the RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.*

Antonina A. Ploskireva — *Dr. Sc. (Med.), Professor of the RAS, Deputy Director for Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.*

Dmitriy A. Nazarov — *C. Sc. (Med.), Deputy Head Doctor for Medical Work, Branch No. 5, N.N. Burdenko Main Military*

Clinical Hospital; 8A, Yakovoapostol'skiy lane, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2925-1527.

Marina A. Kinkul'kina — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Electronic Medical Education, Head of the Department of Psychiatry and Narcology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8386-758X.*

Kseniya G. Romanova — *doctor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology; 30, build. 2, Volokolamskoe road, Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0099-3036.*

Marina V. Chernogorova — *Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Public Health and Healthcare, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6556-119X.*

Contact information: *Natal'ya I. Usol'ceva, e-mail: nusolceva.ran@yandex.ru.*

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

There is no conflict of interest.

Received 16.09.2023.

Revised 05.10.2023.

Accepted 27.10.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-7

SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию?

Д.В. Печкуров¹, А.А. Романова¹, О.А. Савватеева², А.А. Тяжева¹, А.В. Горелов^{3,4}¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия³ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия⁴ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Завершившаяся пандемия COVID-19 привела к заражению и смерти миллионов людей. По данным ВОЗ, пандемия коронавирусной инфекции продлилась 3 года 1 месяц и 24 дня и унесла жизни 6,9 млн человек.

Заболевание в основном распространяется воздушно-капельным и аэрозольным путем. Коронавирусы имеют самые большие геномы среди всех РНК-вирусов, кодирующие структурные и неструктурные белки, которые обеспечивают устойчивость в самых разных экологических нишах и у разных хозяев. Эволюционирующие вирусные белки помогают коронавирусам добиваться распознавания и проникновения в организм хозяина, репликации генома, сборки и высвобождения вирусов-потомков, а также уклонения от иммунного надзора хозяина. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 способен снижать врожденный противовирусный ответ организма хозяина, запуская при этом реакции гипервоспаления, что ведет к развитию тяжелого течения инфекции COVID-19. Повышенная экспрессия ингибирующих рецепторов вирусом SARS-CoV-2 ведет к истощению и потере функции эффекторных Т-клеток организма хозяина. В свою очередь, длительная иммуносупрессия может вызвать синдром распространения катаболизма и обусловить длительное течение COVID-19 и развитие пост-COVID.

Инфекция SARS-CoV-2 оказала мощнейшее разрушительное влияние на экономику и здравоохранение, что вызвало небывалый научный отклик. В этом обзоре мы стремились представить основы для понимания многоступенчатого процесса проникновения SARS-CoV-2, который способствует эффективной передаче инфекции человеку.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусы, COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, длительный COVID-синдром, пост-COVID-синдром.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Печкуров Д.В., Романова А.А., Савватеева О.А., Тяжева А.А., Горелов А.В. SARS-CoV-2: что позволило вирусу вызвать длительную пандемию? *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(11):742–750. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-7.

SARS-CoV-2: what allowed the virus to cause a long-term pandemic?

D.V. Pechkurov¹, A.A. Romanova¹, O.A. Savvateeva², A.A. Tyazheva¹, A.V. Gorelov^{3,4}¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation³Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The ended COVID-19 pandemic has resulted in the infection and death of millions of people. According to the WHO, the coronavirus pandemic lasted 3 years, 1 month, and 24 days and claimed the lives of 6.9 million people.

The disease is mainly spread through airborne droplets and aerosols. Coronaviruses have the largest genomes among all RNA viruses that encode structural and nonstructural proteins, ensuring their persistence in various environmental niches and hosts. Evolving viral proteins facilitate host recognition and penetration, genome replication, assembly and release of progeny viruses, and evasion of host immune surveillance. In addition, SARS-CoV-2 can inhibit the host's innate antiviral response, thereby triggering hyperinflammatory reactions, resulting in severe COVID-19 infection. Increased expression of inhibitory receptors by SARS-CoV-2 leads to exhaustion and loss of host effector T cell functions. Meanwhile, long-term immunosuppression provokes persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and long COVID or post COVID.

SARS-CoV-2 infection has a powerfully destructive impact on the economy and healthcare, resulting in an unprecedented scientific response. In this paper, we provide a framework for understanding multistep SARS-CoV-2 penetration that facilitates its efficient transmission to humans.

KEYWORDS: coronaviruses, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, long COVID, post COVID.

FOR CITATION: Pechkurov D.V., Romanova A.A., Savvateeva O.A., Tyazheva A.A., Gorelov A.V. SARS-CoV-2: what allowed the virus to cause a long-term pandemic? *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(11):742–750 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-7.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы представляют собой разнообразную группу вирусов, поражающих множество различных животных, также они могут вызывать респираторные инфекции у человека от легкой до тяжелой степени. Это оболочечные вирусы, которые обладают одноцепочечным РНК-позитивным геномом длиной 26–32 kb [1]. Коронавирусы относятся к подсемейству *Coronaviridae Orthocoronavirinae*. В соответствии с вариациями в последовательности генома и серологическими реакциями представители подсемейства коронавирусов подразделяются на 4 рода: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* [2]. Среди них бета-коронавирус подразделяется на 5 подродов. В 1960-х годах коронавирусы были охарактеризованы с помощью электронной микроскопии. Все коронавирусы имеют уникальную структурную особенность на своей поверхности, напоминающую солнечную корону. Эта особенность возникает из-за наличия шиповидных белков на поверхности вириона [3]. Коронавирусы характеризуются высокой скоростью генетической рекомбинации и мутаций, что обуславливает их экологическое разнообразие [4]. Они способны заражать и легко адаптироваться к широкому кругу хозяев, от птиц до китов. Было обнаружено, что 7 типов коронавирусов заражают людей. Коронавирусы человека 229E, OC43, NL63 и HKU1 ежегодно вызывают 10–30% инфекций верхних дыхательных путей, характеризующихся легкими респираторными расстройствами [5].

В 2002 и 2012 г. соответственно два высокопатогенных коронавируса зоонозного происхождения, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) появились у людей и вызвали смертельные респираторные заболевания, что сделало новые коронавирусы проблемой общественного здравоохранения в XXI в. [6]. В этом обзоре мы стремились обобщить текущее понимание природы SARS-CoV-2 и COVID-19.

SARS-CoV-2

В конце 2019 г. новый коронавирус, названный SARS-CoV-2, появился в Китае в городе Ухань и вызвал вспышку необычной вирусной пневмонии. Путем секвенирования метагеномной РНК и выделения вируса из образцов жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с тяжелой пневмонией независимые группы китайских ученых определили, что возбудителем этого нового заболевания является бета-коронавирус, который никогда ранее не наблюдался [7–9]. Уже 9 января 2020 г. был публично объявлен результат этой этиологической идентификации. Первая последовательность генома нового коронавируса была опубликована на веб-сайте *Virological* 10 января, а 12 января более полные последовательности генома, определенные различными исследовательскими институтами, были опубликованы в базе данных *GenBank*. Позже было выявлено больше пациентов, не контактировавших с оптовым рынком морепродуктов Хуанань в Ухани. Сообщалось о нескольких семейных очагах инфекции, а также о внутрибольничных инфекциях в медицинских учреждениях. Все эти случаи предоставили четкие доказательства передачи нового вируса от человека к человеку [10–12]. В течение одного месяца вирус массово распространился по всем 34 провинциям Китая. Число подтвержденных случаев внезапно увеличилось,

и в конце января ежедневно диагностировались тысячи новых случаев заболевания [13]. 30 января ВОЗ объявила вспышку инфекции, вызванной новым коронавирусом, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение [14]. 11 февраля Международный комитет по таксономии вирусов назвал новый коронавирус SARS-CoV-2, а ВОЗ назвала болезнь COVID-19 [15]. SARS-CoV-2 значительно превзошел SARS-CoV и MERS-CoV как по количеству инфицированных людей, так и по географическому диапазону эпидемии [10, 16].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-позитивный вирус рода *Betacoronavirus* [10]. Геном SARS-CoV-2 имеет размер около 26–32 kb, содержит 14 открытых рамок считывания и кодирует 29 вирусных белков. Размер генома обуславливает большое количество точек мутаций в геноме SARS-CoV-2, которые в конечном итоге позволяют вирусу ускользать от иммунной системы хозяина [17].

На 5'-конце вирусного генома присутствуют перекрывающиеся открытые рамки считывания 1a и 1b, которые кодируют РНК-полимеразу и другие неструктурные белки вируса и занимают примерно две трети генома. Гены, кодирующие структурные белки, такие как белок шипа (S), белок мембраны (M), белок оболочки (E) и нуклеокапсид (N), присутствуют в оставшейся одной трети генома, простирающейся от 5'-конца к 3'-концу. Эти гены отвечают за сборку вириона, а также участвуют в подавлении иммунного ответа хозяина с несколькими генами, кодирующими неструктурные белки (NSP) и вспомогательные белки и разбросанными между ними [18]. Между ранее известными коронавирусами и новым SARS-CoV-2 существует небольшая разница в количестве нуклеотидов, последовательности, порядке генов и способе экспрессии [19, 20]. В недавних исследованиях подчеркивается, что в генах нового коронавируса, кодирующих белок S, неструктурный белок 2 (NSP2), неструктурный белок 3 (NSP3) и рецептор-связывающий домен (RBD), произошло несколько аминокислотных замен. Считается, что эти мутации и придают усиленные инфекционные способности новому коронавирусу [21, 22].

На первом этапе жизненного цикла SARS-CoV-2 белок S на внешней поверхности вириона отвечает за связывание с рецептором хозяина или рецепторами для прикрепления к клеточной мембране, после чего происходит слияние клеточных мембран и высвобождение вирусной геномной РНК в клетки. Впоследствии рибосомы хозяина захватываются для производства двух полипротеинов вирусной репликазы, которые могут быть в дальнейшем преобразованы в 16 зрелых неструктурных белков с помощью двух кодирующих вирус протеаз: основной протеазы (Mpro) и папиноподобной протеазы (PLpro). Эти NSP способны собираться в комплекс репликации и транскрипции (RTC), чтобы инициировать репликацию и транскрипцию вирусной РНК. Затем геномная РНК и структурные белки собираются в зрелые дочерние вирионы, которые впоследствии высвобождаются посредством экзоцитоза. Теперь вирионы способны заражать соседние здоровые клетки, а также они высвобождаются в окружающую среду через респираторные капли, которые очень заразны и могут передавать болезнь здоровым людям [23].

Как было сказано ранее, этапы проникновения вирусных частиц, включая прикрепление к мембране клетки хозяина и слияние, опосредуются гликопротеином S. Белок S собирается в виде гомотримера и встраивается в несколько

копий в мембрану вириона, придавая ему вид, напоминающий корону. Он сильно гликозилирован, принадлежит к семейству мембранных белков типа I и «заякорен» в мембране вируса [24]. Входные гликопротеины многих вирусов, включая ВИЧ-1, вирус Эбола и вирусы птичьего гриппа, в инфицированных клетках расщепляются на две субъединицы — внеклеточную и трансмембранную (т. е. расщепление происходит до высвобождения вируса из клетки, которая его продуцирует). Точно так же белок S некоторых коронавирусов расщепляется фуриноподобной протеазой на субъединицы S1 и S2 в процессе их биосинтеза в инфицированных клетках, тогда как белок S других коронавирусов расщепляется только при достижении ими следующей клетки-мишени. SARS-CoV-2, как и MERS-CoV, относится к первой категории: его S-белок расщепляется пропротеинконвертазами, такими как фурин, в клетках-продуцентах вируса [25, 26]. Следовательно, белок S зрелого вириона состоит из двух нековалентно связанных субъединиц: субъединица S1 связывает рАПФ-2, а субъединица S2 закрепляет белок S на мембране. Субъединица S2 также включает пептид слияния и другие механизмы, необходимые для обеспечения слияния мембран при инфицировании новой клетки [27].

Предполагается, что наличие уникального сайта расщепления фурином на стыке S1/S2 спайка SARS-CoV-2 увеличивает частоту передачи от человека к человеку [25, 26]. Это связано с мутацией D614G, которая отсутствует у его предка SARS-CoV, именно она обеспечивает высокую инфекционную трансмиссивность в верхних дыхательных путях у пациентов с COVID-19 [28–30]. Важно отметить, что такие сайты расщепления не были идентифицированы у других представителей рода *Sarbecovirus* [31]. Тем не менее есть несколько случаев приобретения фуриноподобных сайтов расщепления, которые произошли независимо во время эволюции коронавируса, и аналогичные сайты расщепления присутствуют в других коронавирусах человека, таких как HCoV-NKU1 [32], HCoV-OC43 [33] и MERS-CoV [34]. Такие независимые события внедрения подчеркивают зоонозный потенциал коронавирусов и могут увеличить вероятность всплеска в будущем [35].

Как показала криогенная электронная микроскопия, субъединица S1 S-белка SARS-CoV-2 оборачивается вокруг тройной оси, покрывая субъединицу S2 снизу. Субъединица S1 содержит рецептор-связывающий домен и аминоконцевой (N-концевой) домен (NTD). Рецептор-связывающий домен имеет пятицепочечное антипараллельное ядро β -листа, окруженное с обеих сторон короткой спиралью. Рецептор-связывающий мотив (RBM) выходит за пределы ядра (соединяет $\beta 4$ и $\beta 5$), принимая колеблющую структуру для связывания с рецептором. Рецептор-связывающий домен, стабилизированный дисульфидной связью, не имеет регулярной вторичной структуры за исключением двух небольших β -листов. Следует отметить, что ключевые мутации в рецептор-связывающем домене SARS-CoV-2 создают дополнительные тесные контакты с рАПФ-2, что коррелирует с более высокой аффинностью связывания и, возможно, повышенной инфекционностью [9, 36].

Рецептор-связывающий домен может принимать 2 различных конформационных состояния: закрытое «нижнее» состояние и открытое «верхнее» состояние [36]. В «нижнем» состоянии углы рецептор-связывающего домена близки к центральной полости тримера, чтобы защитить

области связывания рецепторов, в то время как в «верхнем» состоянии рецептор-связывающий домен подвергается шарнирному конформационному движению, обнажая свои детерминантные области для распознавания рАПФ-2 человека на клеточной мембране хозяина (состояние считается менее стабильным, чем «нижнее»). Аминоконцевой домен (NTD) белка S имеет галектиноподобную складку с карманом для связывания сахара и может распознавать фрагменты сахара при начальном присоединении и играть важную роль в изменении конформации S-белка. Субъединица S2 включает 4 консервативных структурных участка: пептид слияния, 2 гептадных повтора (HR1 и HR2) и трансмембранный участок. Область HR1 составляет основную спиральную ножку S2, тогда как область HR2 временно гибкая в состоянии до слияния. Гибридный пептид образует короткий гидрофобный сегмент [23].

Взаимодействие рецепторов с вирусными гликопротеинами или другими триггерами вызывает резкие конформационные изменения в обеих субъединицах, которые сближают вирусную и клеточную мембраны, в конечном итоге создавая пору слияния, которая позволяет вирусному геному достигать цитоплазмы клетки. Для SARS-CoV-2 одним из таких триггеров является расщепление дополнительного сайта внутри субъединицы S2 (сайт S2'). Взаимодействие рАПФ-2 с вирусом обнажает сайт S2'. Расщепление сайта S2' трансмембранной протеазой, серином 2 (TMPRSS2) [37–39] на клеточной поверхности или катепсином L [40, 41] в эндосомальном компартменте после рАПФ-2-опосредованного эндоцитоза [42, 43] высвобождает пептид слияния, инициируя образование поры слияния. Каждый шаг этого процесса важен: вирусный геном должен получить доступ к цитоплазме, и он может сделать это только тогда, когда эта пора расширится, а вирусная и клеточная мембраны объединятся.

Данные секвенирования одноцепочечной РНК показали, что трансмембранная протеаза серин-протеаза 2 (TMPRSS2) в высокой степени экспрессируется в нескольких тканях и участках тела и ко-экспрессируется с рАПФ-2 в эпителиальных клетках носа, легких и бронхиальных ветвях, что объясняет некоторую тропность тканей к SARS-CoV-2 [44, 45]. Анализ структуры S-белка SARS-CoV-2, полученный с помощью криоэлектронной микроскопии, показал, что его рецептор-связывающий домен в основном находится в горизонтальном положении, тогда как S-белок SARS-CoV принимает в равной степени вертикальное и горизонтальное конформационные состояния [36, 45–47]. Горизонтальная конформация S-белка SARS-CoV-2 не способствует связыванию с рецептором, но полезна для уклонения от иммунного ответа [26].

Мутации в белке S могут ослабить активность нейтрализующих антител. Мутация D614G является наиболее часто сообщаемой мутацией в белке S и приводит к повышенной инфекционности и заболеваемости [28]. Так, например, N501Y — мутантный вариант, появившийся в Великобритании, Южной Африке и Бразилии [48]. Сайт мутации расположен на поверхности раздела рецептор-связывающий домен — АПФ-2 и, как было экспериментально показано, вызывает увеличение аффинности рАПФ-2 [49]. Мутации в остатках аминоконцевого домена (NTD) также были обнаружены в новых вариантах, вызывающих озабоченность, таких как $\Delta Y144$ и $\Delta 242-244$. Было показано, что они отменяют нейтрализацию специфических нейтрализующих антител для аминоконцевого домена [50].

После того, как коронавирус проникает в клетки хозяина, белок E регулирует лизис вируса и последующее высвобождение вирусного генома. Обнаружено, что белок E участвует в сборке и почковании вируса путем локализации в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и мембранах телец Гольджи [51]. Более того, показано, что белок E участвует в активации инфламмосомы хозяина [52].

Высвобождение генома коронавируса в цитоплазму клетки хозяина при проникновении знаменует начало сложной программы экспрессии вирусных генов, которая строго регулируется в пространстве и времени. Трансляция открытой рамки считывания 1a(ORF1a) и открытой рамки считывания 1b(ORF1b) с геномной РНК дает два полипротеина — pp1a и pp1ab соответственно. Последнее является результатом запрограммированного 1-рибосомного сдвига рамки при коротком перекрытии ORF1a и ORF1b4 [53]. Успешный жизненный цикл коронавируса внутри клетки неизменно зависит от молекулярных взаимодействий с белками хозяина, которые переназначаются для удовлетворения потребностей вируса. Сюда входят факторы хозяина, необходимые для проникновения вируса (такие как рецептор проникновения и протеаза клетки хозяина), факторы, необходимые для синтеза вирусной РНК и сборки вируса (такие как компоненты Гольджи и связанные пути везикулярного переноса), а также факторы, необходимые для трансляции вируса (такие как критические факторы инициации трансляции) [54–56].

Белок N служит единственным структурным белком внутри вириона. Это важнейший компонент, который защищает геном вирусной РНК и упаковывает его в рибонуклеопротеиновый комплекс. Белок N также играет роль в противодействии иммунному ответу хозяина [57] и, как было установлено, противостоит клеточной РНК-опосредованной противовирусной активности посредством его связывания с двуцепочечными «цепочками» РНК [58] и может рассматриваться как вирусный супрессор подавления РНК. Именно N-белок вызывает тяжелые иммунные реакции во время инфекции.

Анализ моделей животных и баз данных транскриптомов человека позволяет предположить, что экспрессия рАПФ-2 в нижних отделах легких относительно ограничена альвеолярными клетками II типа, но выше в эпителии верхних отделов бронхов и намного выше в эпителии носа, особенно в реснитчатых клетках [59–62]. Эта разница в уровне экспрессии рАПФ-2 в дыхательных путях отражается в градиенте инфекции SARS-CoV-2, при этом реснитчатые клетки носа являются основными мишенями для репликации SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [59, 63]. Несмотря на то, что при инфекции SARS-CoV-2 преобладает респираторный путь проникновения вируса, самые высокие уровни экспрессии рАПФ-2 обнаруживаются в тонкой кишке, яйцках, почках, сердечной мышце, толстой кишке и щитовидной железе [61, 64]. Экспрессия рАПФ-2 в желудочно-кишечном тракте согласуется с тем, что многие коронавирусы, включая сарбековirus, передаются как фекально-оральным, так и аэрозольным путем. Воспалительные цитокины, высвобождаемые при тяжелом течении COVID-19, такие как интерлейкин 1β (ИЛ-1β) и интерфероны типа I и III, могут усиливать экспрессию рАПФ-2, потенциально создавая петлю положительной обратной связи для репликации вируса [59, 65, 66].

Как только вирус получает доступ внутрь клетки-мишени, иммунная система хозяина распознает весь вирус

или его поверхностные эпитопы, реализует врожденный или адаптивный иммунный ответ. Рецепторы распознавания патогенов, присутствующие на иммунных клетках, первыми идентифицируют вирус, что приводит к усиленной продукции интерферона. Функция клеток врожденного иммунитета хозяина нарушается при инфицировании SARS-CoV и MERS-CoV за счет неструктурных белков, что влияет на общую выработку цитокинов [67, 68]. Было обнаружено, что гуморальный ответ на SARS-CoV-2 аналогичен ответу на другие коронавирусные инфекции, включая характерную продукцию IgG и IgM. В начале инфекции SARS-CoV В-клетки вызывают ранний ответ против белка N, в то время как антитела против белка S можно обнаружить через 4–8 дней после появления начальных симптомов [69]. Хотя N-белок меньше, чем S-белок, он обладает высокой иммуногенностью, а отсутствие на нем участков гликозилирования приводит к продукции N-специфических нейтрализующих антител на ранней стадии острой инфекции [70].

Вирус SARS-CoV-2 ослабляет противовирусную выработку интерферонов, уклоняясь от клеток врожденного иммунитета посредством неограниченной репликации вируса. Инфильтрация моноцитами/макрофагами, нейтрофилами и некоторыми другими адаптивными иммунными клетками приводит к увеличению содержания провоспалительных цитокинов. В субпопуляции хелперных Т-клеток стимуляция клеток Th1/Th17 вирусными эпитопами может привести к обострению воспалительной реакции. Эта воспалительная реакция приводит к «цитокиновым бурям», которые в свою очередь приводят к иммунопатологиям, таким как отек легких и пневмония. Цитотоксические Т-клетки, рекрутированные в очаг инфекции, пытаются убить зараженные вирусом клетки в легких. В-клетки / плазматические клетки также распознают вирусные белки и активируются для выработки антител, специфичных к SARS-CoV-2, которые могут помочь в деактивации вирусов и обеспечить системный иммунный ответ в различных органах [71].

Быстрый и скоординированный иммунный ответ при вирусной инфекции приводит к усиленной секреции различных цитокинов, что действует как защитный механизм против вируса. Многочисленные сообщения свидетельствуют о том, что у людей, пораженных SARS-CoV или MERS-CoV, нарушена регуляция продукции цитокинов клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В случае SARS инфицированные гемопоэтические клетки, моноциты-макрофаги и другие иммунные клетки вызывают усиленную секрецию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНО-α), ИЛ-6, при снижении противовоспалительных цитокинов [72, 73]. Точно так же инфекция MERS-CoV приводит к замедленной, но повышенной выработке ФНО-α и провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, -8 и -1β [74]. Такие повышенные уровни цитокинов были связаны с полиорганной дисфункциональным синдромом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) из-за накопления многочисленных иммунных клеток (макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки) в легких, вызывающих альвеолярное повреждение и отек [75]. Точно так же у пациентов с COVID-19 была повышена секреция цитокинов и хемокинов, которые привлекают иммунные клетки в легкие, вызывая таким образом ОРДС, который является смертельным для больных в критическом состоянии [71].

Большинство клеток врожденного иммунитета эффективно продуцируют интерфероны, которые участву-

ют в препятствовании клеточной пролиферации, апоптозе и иммуномодуляции [76]. В качестве механизма уклонения SARS-CoV или MERS-CoV используют несколько способов преодоления иммунного ответа хозяина, одним из которых является тяжелая лейкопения и лимфопения [77]. После проникновения в клетку эти вирусы кодируют различные белки, которые взаимодействуют с нижестоящими сигнальными молекулами toll-подобного рецептора и путем JAK-STAT. MERS-CoV кодирует матричный белок, вспомогательные белки открытой рамки считывания 4a, 4b и 5, которые непосредственно ингибируют промотор интерферона и ядерную локализацию регуляторного фактора интерферона 3 [78]. Папаиноподобная протеаза (PLpro), кодируемая SARS-CoV и MERS-CoV, предотвращает диссоциацию нуклеарного фактора транскрипции, тогда как неструктурные белки SARS-CoV, такие как PLpro и открытая рамка считывания 3b, ингибируют фосфорилирование регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3) и, следовательно, его транслокацию в ядро [79]. Эти вспомогательные вирусные белки также ингибируют путь JAK-STAT. Новое исследование [80] показало, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к общему снижению транскрипции противовирусных генов из-за более низкой продукции интерферонов типа I и III, а также повышенной секреции хемокинов. Таким образом, снижение врожденного противовирусного ответа, наряду с гипервоспалением, может быть одной из причин тяжести течения COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 также усиливает истощение эффекторных Т-клеток, снижая иммунный ответ против вируса [81]. Истощение и потеря функции эффекторных Т-клеток являются результатом повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов [82].

Подобно другим РНК-вирусам SARS-CoV-2 подвержен прогрессивным мутационным изменениям. Распространение пандемии привело к высокой степени репликации вируса, увеличив вероятность возникновения адаптивных мутаций, которые обеспечивают избирательные преимущества, например, усиленное связывание с клетками человека или иммунное ускользание от нейтрализующих антител [83]. Среди циркулирующих вариантов 5 штаммов, включая Alpha, Beta, Gamma, Delta и Omicron, были классифицированы ВОЗ как «вызывающие озабоченность варианты» (VOC) [84].

Штаммы SARS-CoV-2: ALPHA, BETA, GAMMA, DELTA и OMICRON

Alpha как первый VOC-штамм стал глобально доминирующим в начале 2021 г. и сменился вариантом Delta с лета 2021 г. Варианты Beta и Gamma начали распространяться в Африке и Южной Америке соответственно с начала до середины 2021 г. При этом Beta-вариант показал значительно большую способность ускользать от иммунного ответа [85]. Delta-штамм имеет более 13 мутаций. Девять из них обнаружены в шиповидном белке, выступе на поверхности вируса, который помогает вирусу прикрепляться к клеткам человека. K. Suresh [86] изучил эволюцию вирусов и выявил 2 мутации, находящиеся в молекулярном крючке (называемом «рецептор-связывающим доменом») и позволяющие вирусу более прочно прикрепляться к клеткам. Появление новых мутаций Delta-варианта объясняло всплеск распространения вируса на протяжении всей второй половины 2021 г., который существенно снизился к декабрю [86].

В ноябре 2021 г. в Южной Африке был идентифицирован вариант SARS-CoV-2, получивший название Omicron — VOC B.1.1.529. Этот вариант имеет более 30 мутаций в консервативном домене белка шипа (S), некоторые из них (например, 69–70del, T95I, G142D/143–145del, K417N, T478K, N501Y, N655Y, N679K и P681H) перекрываются с вариантами Alpha, Beta, Gamma, Delta и 19 мутациями в консервативном белке без спайков [87]. К концу января 2022 г. во многих странах Европы были обнаружены другие подварианты BA.2 (B.1.1.529.2) и BA.3 (B.1.1.529.3). Подвариант BA.2 отличается от подварианта BA.1 50 аминокислотами. Существенные различия в содержании аминокислот, в частности в белке S, между этими двумя подвариантами означают, что BA.2 может иметь другие вирусологические характеристики по сравнению с BA.1. По состоянию на январь 2022 г. BA.2 превосходил BA.1 в Азии и Европе, что позволяет предположить, что BA.2 более заразен из-за повышенной способности передачи, сродства связывания и способности ускользать от ответа иммунной системы [88–90]. С момента своего открытия вариант Omicron вызвал резкий рост случаев заболевания COVID-19 во всем мире и стал причиной рекордных 15 млн новых случаев заболевания COVID-19, официально зарегистрированных во всем мире за одну неделю [91].

Вариант Omicron реализует эндосомальный путь проникновения в клетку. Экспериментально доказано, что Omicron, по сравнению с вариантом Delta и так называемым «диким» штаммом (Wuhan-Hu-1), обладает более высокой тропностью к эпителию носовой полости и бронхов, но более низкой — к альвеолоцитам человека. Кроме того, для варианта Omicron характерно преобладание ускоренной репликации в верхних отделах дыхательных путей, а также снижение способности к слиянию вирусной и клеточной мембран, что в итоге объясняет повышенную контагиозность вируса и в то же время более легкое течение заболевания [92].

Так, исследование J.A. Lewnard et al. [93] показало, что среди лиц с диагнозом COVID-19, за которыми наблюдали амбулаторно, заражение вариантом Omicron было связано со значительно более низким риском прогрессирования до тяжелых клинических исходов, включая госпитализацию, госпитализацию с симптомами, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и смертность, по сравнению с заражением Delta-вариантом.

Клинической особенностью COVID-19 в большинстве случаев является бессимптомное или легкое гриппоподобное течение [94]. Тем не менее около 15% пациентов с COVID-19 имели признаки острой вирусной пневмонии из-за распространения острого повреждения легких. Примерно 5% пациентов с COVID-19 нуждались в госпитализации в отделение интенсивной терапии и проведении ИВЛ в связи с развитием ОРДС [95]. Уровень летальности был низким (3–5%), большинство пациентов с COVID-19 выздоровели, однако у некоторых наблюдались длительные симптомы, описанные как длительный COVID-синдром и пост-COVID-синдром [96].

Пост-COVID-синдром

Синдромы длительного COVID и пост-COVID признаны в научных и медицинских кругах. Эти состояния плохо изучены, поскольку они поражают пациентов, перенесших

инфекцию SARS-CoV-2, вне зависимости от возраста и тяжести заболевания в остром периоде.

Определение длительного COVID (long-COVID), также называемого «подострыми последствиями COVID-19» [97], данное Национальным институтом здравоохранения и переносного опыта Соединенного Королевства, включает гетерогенную группу симптомов: снижение обоняния, эмоциональные колебания, потерю памяти (как краткосрочной, так и долгосрочной), энцефалопатию, цереброваскулярные заболевания, нарушение сна и галлюцинации, которые длятся не менее четырех недель с момента получения положительного теста на SARS-CoV-2. Синдром системного воспалительного ответа может быть потенциальной причиной развития органной дисфункции и повреждения тканей при длительном COVID. Из-за развития избыточного иммунного ответа и высокого провоспалительного ответа при COVID-19 развивается противовоспалительный ответ, приводящий к состоянию иммуносупрессии для поддержания иммунологического гомеостаза [98, 99]. Однако длительная иммуносупрессия может вызвать синдром распространения катаболизма и развитие long-COVID [100].

ВОЗ определяет пост-COVID-синдром как состояние, возникающее у людей, имеющих в анамнезе вероятную или подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2, обычно через три месяца после возникновения первых симптомов, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают, помимо прочего, утомляемость, одышку и когнитивную дисфункцию и обычно влияют на повседневную деятельность. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления после острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут колебаться или рецидивировать с течением времени. Количество людей, страдающих последствиями острого эпизода COVID-19, остается неизвестным [101].

Несколько исследований [102, 103] обнаружили выделение SARS-CoV-2 в обоих легких в течение четырех месяцев и в желудочно-кишечном тракте в течение двух месяцев. Персистенция инфекции SARS-CoV-2 вызывает длительную иммунную стимуляцию и развитие синдрома пост-COVID. Персистирующая инфекция SARS-CoV-2 активирует аутореактивные Т-клетки посредством презентации антигенов антиген-презентирующими клетками [104]. О стимуляции Т-клеточного иммунитета при пост-COVID свидетельствует развитие аутоиммунно-опосредованной дисфункции щитовидной железы [105]. Активация В-клеток и продукция антифосфолипидных аутоантител были обнаружены у 52% пациентов с пост-COVID [106]. Кроме того, аутоантитела обнаружены у 50% пациентов с COVID-19 и пост-COVID, что указывает на связь с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе системной красной волчанкой [107]. Длительная лимфопения связана с хронической иммунной активацией и гипервоспалением у пациентов с длительным COVID [108]. Было показано, что лимфопения при пост-COVID связана с персистирующей инфекцией SARS-CoV-2, аномальным иммунным ответом и стойкими симптомами у пациентов с COVID-19 [109]. В совокупности иммунная дисрегуляция, персистирование воспалительных реакций, аутоиммунная мимикрия и реактивация патогенов вместе с изменениями микробиома хозяина могут способствовать развитию пост-COVID-синдрома [110].

Интересно, что усталость при пост-COVID-синдроме развивается из-за аутоантител против мускариновых и адренергических рецепторов [111]. Связь между тревогой и утомляемостью предполагает развитие миалгического энцефаломиелимита / синдрома хронической усталости, который характеризуется хронической усталостью, когнитивными нарушениями, нарушением в работе вегетативной нервной системы и эндокринопатиями [112]. Сообщалось, что миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости связан с продукцией аутоантител, которые повреждают фосфолипиды, ганглиозиды и 5-гидрокситриптамиин [113]. Кроме того, M.G. Mazza et al. [114] сообщали о развитии нервно-психических расстройств, включавших депрессию, психоз и тревогу, после COVID-19. Депрессия и тревога у пациентов после COVID-19 коррелировали с высокой воспалительной нагрузкой.

SARS-CoV-2 и ИММУННЫЙ ТРОМБОЗ

Патогенез иммунного тромбоза при SARS-CoV-2-инфекции сложен и включает индуцированное вирусом повреждение эндотелиальных клеток, активацию коагуляционного каскада. После индуцированной вирусом активации воспалительных процессов в моноцитах и/или макрофагах высвобождаются провоспалительные цитокины (например, ИЛ-1 и ИЛ-18), активирующие клеточное звено иммунитета (нейтрофилы и тромбоциты). Нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, активируют фактор XII и запускают пути контактно-зависимой коагуляции. Нейтрофильные внеклеточные ловушки также могут связываться с фактором Виллебранда, рекрутировать тромбоциты и способствовать коагулопатии. Активированные тромбоциты могут высвобождать провоспалительные цитокины и факторы транскрипции, индуцируемые гипоксией, которые способствуют образованию тромбов [115]. Сочетание провоспалительных и иммунотромботических патологических процессов, по-видимому, опосредует сердечно-сосудистые симптомы при длительном течении COVID-19. Кроме того, функционально активные аутоантитела против рецепторов, связанных с G-белком, при длительном COVID могут действовать как агонисты β_2 -адренорецепторов, α_1 -адренорецепторов, AT1-рецепторов ангиотензина II, опиоидоподобных опиоидных рецепторов или антагонисты мускариновых M2-рецепторов для оказания положительного или отрицательного хронотропного действия на сердечно-сосудистую систему [116].

Была предложена теория вирусной инвазии блуждающего нерва и возникающей в результате нее нейровоспалительной реакции с последующей периферической и центральной гиперчувствительностью. Все это запускает механизм появления симптомов нарушения легочной функции и хронической усталости, боли в груди, одышки, постоянного кашля и дефицита вентиляции при длительном COVID-19 [117].

5 мая 2023 г. ВОЗ объявила о достижении высокого порога популяционного иммунитета к SARS-CoV-2-инфекции и завершении глобальной чрезвычайной ситуации. Однако остаются непривитые слои населения при всех усилиях по организации вакцинации. Несмотря на высокие показатели вакцинации и предшествующего инфицирования, коллективного иммунитета может быть недостаточно для защиты от новых геновариантов вируса, что может привести к повторению ситуации с COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершившаяся пандемия COVID-19 привела к заражению и смерти миллионов людей. Заболевание в основном распространяется воздушно-капельным и аэрозольным путем. Коронавирусы имеют самые большие геномы среди всех РНК-вирусов, кодирующие структурные и неструктурные белки, которые обеспечивают устойчивость в самых разных экологических нишах и организмах-хозяевах. Эволюционирующие вирусные белки помогают коронавирусам добиваться распознавания и проникновения в организм хозяина, репликации генома, сборки и высвобождения вирусов-потомков, а также уклонения от иммунного надзора хозяина. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 способен снижать врожденный противовирусный ответ организма хозяина, запуская при этом реакции гипервоспаления, что ведет к развитию тяжелого течения COVID-19. Повышенная экспрессия ингибирующих рецепторов вирусом SARS-CoV-2 ведет к истощению и потере функции эффекторных Т-клеток организма-хозяина. В свою очередь, длительная иммуносупрессия может вызвать синдром распространения катаболизма и обусловить длительное течение COVID и развитие пост-COVID.

Несмотря на окончание пандемии COVID-19, вполне вероятно, что этот новый вирус займет свою нишу и будет сосуществовать с нами еще долгое время. Необходимо продолжить изучение этиопатогенетических особенностей SARS-CoV-2 в связи со способностями вируса мутировать, ускользать от иммунного ответа и формировать стойкие последствия перенесенной инфекции.

Литература / References

- Masters P.S. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292. DOI: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2005;69:635–664. DOI: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.
- Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1966;121:190–193. DOI: 10.3181/00379727-121-30734.
- Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Fung T.S., Liu D.X. Human coronavirus: host-pathogen interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019;73:529–557. DOI: 10.1146/annurev-micro-020518-115759.
- Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. A Novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020;579:265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Deng S.Q., Peng H.J. Characteristics of and public health responses to the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *J Clin Med.* 2020;9:575. DOI: 10.3390/jcm9020575.
- Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514–523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Briefing on the latest situation of the novel coronavirus pneumonia epidemic. (Electronic resource.) URL: http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/list_gzbd.shtml (access date: 12.08.2023).
- Eurosurveillance editorial team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200131e. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.200131e.
- Wu J.T., Leung K., Leung G.M. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet.* 2020;395:689–697. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
- Han Q., Lin Q., Jin S., You L. Coronavirus 2019-nCoV: a brief perspective from the front line. *J Infect.* 2020;80:373–377. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.010.
- Zhang L., Shen F., Chen F., Lin Z. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis.* 2020;71:882–883. DOI: 10.1093/cid/ciaa112.
- Yang H., Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(11):685–700. DOI: 10.1038/s41579-021-00630-8.
- Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17:181–192. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11:59. DOI: 10.3390/v11010059.
- Wu A., Peng Y., Huang B. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27:325–328. DOI: 10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M. et al. COVID-19: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:584–588. DOI: 10.1002/jmv.25719.
- Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100–1115. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.004.
- Wang M.Y., Zhao R., Gao L.J. et al. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269. DOI: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020;78:779–784. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
- Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:11727–11734. DOI: 10.1073/pnas.2003138117.
- Fehr A.R., Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Yurkovetskiy L., Wang X., Pascal K.E. et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell.* 2020;183(3):739–751.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.032.
- Li Q., Wu J., Nie J. et al. The impact of mutations in SARS-CoV-2 spike on viral infectivity and antigenicity. *Cell.* 2020;182:1284–1294. DOI: 10.1016/j.cell.2020.07.012.
- Korber B., Fischer W.M., Gnanakaran S. et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 Spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell.* 2020;182:812–827. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
- Hoffmann M., Kleine-Weber K.-W., Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Mol Cell.* 2020;78:779–784.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.04.022.
- Chan C.M., Woo P.C., Lau S.K. et al. Spike protein, S, of human coronavirus HKU1: role in viral life cycle and application in antibody detection. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008;233:1527–1536. DOI: 10.3181/0806-RM-197.
- Le Coupanec A., Desforges M., Meessen-Pinardet M. et al. Cleavage of a neuroinvasive human respiratory virus spike glycoprotein by proprotein convertases modulates neurovirulence and virus spread within the central nervous system. *PLoS Pathog.* 2015;11:e1005261. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005261.
- Mille J.K., Whittaker G.R., Millet J.K., Whittaker G.R. Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111:15214–15219. DOI: 10.1073/pnas.1407087111.
- V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):155–170. DOI: 10.1038/s41579-020-00468-6.
- Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260–1263. DOI: 10.1126/science.abb2507.
- Glowska I., Bertram S., Müller M.A. et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol.* 2011;85:4122–4134. DOI: 10.1128/JVI.02232-10.
- Matsuyama S., Nagata N., Shirato K. et al. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010;84:12658–12664. DOI: 10.1128/JVI.01542-10.
- Shulla A., Heald-Sargent T., Subramanya G. et al. A transmembrane serine protease is linked to the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor and activates virus entry. *J Virol.* 2011;85:873–882. DOI: 10.1128/JVI.02062-10.
- Huang I.C., Bosch B.J., Li F. et al. SARS coronavirus, but not human coronavirus NL63, utilizes cathepsin L to infect ACE2-expressing cells. *J Biol Chem.* 2006;281:3198–3203. DOI: 10.1074/jbc.M508381200.
- Simmons G., Gosalia D.N., Rennekamp A.J. et al. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:11876–11881. DOI: 10.1073/pnas.0505577102.
- Bayati A., Kumar R., Francis V., McPherson P.S. SARS-CoV-2 infects cells following viral entry via clathrin-mediated endocytosis. *J Biol Chem.* 2021;296:100306. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100306.
- Inoue Y., Tanaka N., Tanaka Y. et al. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *J Virol.* 2007;81:8722–8729. DOI: 10.1128/JVI.00253-07.
- Sungnak W., Huang N., Bécavin C. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* 2020;26:681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
- Lukassen S., Chua R.L., Trefzer T. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J.* 2020;39(10):e105114. DOI: 10.15252/embj.20105114.

46. Shang J, Ye G, Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581:221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y.
47. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181:281–292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
48. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409–424. DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.
49. Collier D.A., De Marco A., Ferreira I.A.T.M. et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021;593:136–141. DOI: 10.1038/s41586-021-03412-7.
50. McCallum M., De Marco A., Lempp F.A. et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184:2332–2347.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.028.
51. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69:635–664. DOI: 10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.
52. Nieto-Torres J.L., Verdiá-Báguena C., Jimenez-Guardeño J.M. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. *Virology*. 2015;485:330–339. DOI: 10.1016/j.virol.2015.08.010.
53. Finkel Y., Mizrahi O., Nachshon A. et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;589(7840):125–130. DOI: 10.1101/2020.05.07.082909.
54. Knoop K., Swett-Tapia C., van den Worm S.H. et al. Integrity of the early secretory pathway promotes, but is not required for, severe acute respiratory syndrome coronavirus RNA synthesis and virus-induced remodeling of endoplasmic reticulum membranes. *J Virol*. 2010;84:833–846. DOI: 10.1128/JVI.01826-09.
55. Zhang L., Zhang Z.P., Zhang X.E. et al. Quantitative proteomics analysis reveals BAG3 as a potential target to suppress severe acute respiratory syndrome coronavirus replication. *J Virol*. 2010;84:6050–6059. DOI: 10.1128/JVI.00213-10.
56. De Wilde A.H., Wanee K.F., Scholte F.E. et al. A kinome-wide small interfering RNA screen identifies proviral and antiviral host factors in severe acute respiratory syndrome coronavirus replication, including double-stranded RNA-activated protein kinase and early secretory pathway proteins. *J Virol*. 2015;89:8318–8333. DOI: 10.1128/JVI.01029-15.
57. Lu X., Pan J., Tao J., Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes*. 2011;42:37–45. DOI: 10.1007/s11262-010-0544-x.
58. Mu J., Xu J., Zhang L. et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. *Sci China Life Sci*. 2020;63:1413–1416. DOI: 10.1007/s11427-020-1692-1.
59. Hou Y.J., Okuda K., Edwards C.E. et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell*. 2020;182:429–446. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.042.
60. Sungnak W., Huang N., Bécavin C. et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26:681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6.
61. Wang Y., Wang Y., Luo W. et al. A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells. *Int J Med Sci*. 2020;17:1522–1531. DOI: 10.7150/ijms.46695.
62. Zou X., Chen K., Zou J. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14:185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
63. Ahn J.H., Kim J., Hong S.P. et al. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in early stage of COVID-19. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e148517. DOI: 10.1172/JCI148517.
64. Ye M., Wysocki J., Naaz P. et al. Increased ACE 2 and decreased ACE protein in renal tubules from diabetic mice — a renoprotective combination? *Hypertension*. 2004;43:1120–1125. DOI: 10.1161/01.HYP.0000126192.27644.76.
65. Zhuang M.W., Cheng Y., Zhang J. et al. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. *J Med Virol*. 2020;92:2693–2701. DOI: 10.1002/jmv.26139.
66. Smith J.C., Sausville E.L., Girish V. et al. Cigarette smoke exposure and inflammatory signaling increase the expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the respiratory tract. *Dev Cell*. 2020;53:514–529. DOI: 10.1016/j.devcel.2020.05.012.
67. Le Bon A., Tough D.F. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol*. 2002;14:432–436. DOI: 10.1016/S0952-7915(02)00354-0.
68. Thiel V., Weber F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008;19:121–132. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.001.
69. Tan Y.J., Goh P.Y., Fielding B.C. et al. Profiles of antibody responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus recombinant proteins and their potential use as diagnostic markers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004;11:362–371. DOI: 10.1128/CDLI.11.2.362-371.2004.
70. Meyer B., Drosten C., Müller M.A. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res*. 2014;194:175–183. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.03.018.
71. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827.
72. Cameron M.J., Bermejo-Martin J.F., Danesh A. et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res*. 2008;133:13–19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
73. Wong C.K., Lam C.W.K., Wu A.K.L. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136:95–103. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x.
74. Lau S.K.P., Lau C.C.Y., Chan K.H. et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94:2679–2690. DOI: 10.1099/vir.0.055533-0.
75. Ng D.L., Hosani F., Keating M.K. et al. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural findings of a fatal case of middle east respiratory syndrome coronavirus infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol*. 2016;186:652–658. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.10.024.
76. Hertzog P.J., O'Neill L.A., Hamilton J.A. The interferon in TLR signaling: more than just antiviral. *Trends Immunol*. 2003;24:534–539. DOI: 10.1016/j.it.2003.08.006.
77. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367:1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.
78. Yang Y., Zhang L., Geng H. et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists. *Protein Cell*. 2013;4:951–961. DOI: 10.1007/s13238-013-3096-8.
79. Signaling N.-B., Frieman M., Ratia K. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus papain-like protease ubiquitin-like domain and catalytic domain regulate antagonism of J Virol. 2009;83:6689–6705. DOI: 10.1128/JVI.02220-08.
80. Blanco-melo D., Nilsson-payat B.E., Liu W. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036–1045. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
81. Zheng H., Zhang M., Yang C.-X. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3.
82. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71:762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
83. Volz E., Hill V., McCrone J.T. et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*. 2021;184:64–75.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.020.
84. Tracking SARS-CoV-2 variants: World Health Organization. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (access date: 01.04.2023).
85. Lipsitch M., Krammer F., Regev-Yochay G. et al. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated individuals: measurement, causes and impact. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:57–65. DOI: 10.1038/s41577-021-00662-4.
86. Kamble P., Daulatabad V., Patil R. et al. Omicron variant in COVID-19 current pandemic: a reason for apprehension. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2022;44(1):89–96. DOI: 10.1515/hmbci-2022-0010.
87. Rao S., Singh M. The newly detected B.1.1.529 (Omicron) Variant of SARS-CoV-2 With Multiple Mutations Implications for transmission, diagnostics, therapeutics, and immune evasion. *DHR Proc*. 2021;1:7–10. DOI: 10.47488/dhrp.v1i1.5.35.
88. Karim S.S.A., Karim Q.A. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021;398:2126–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02758-6.
89. Greaney A.J., Starr T.N., Gilchuk P. et al. Complete mapping of mutations in the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. *Cell Host Microbe*. 2021;29:44–57.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2020.11.007.
90. Harvey W.T., Carabelli A.M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:409–424. DOI: 10.1038/s41579-021-00573-0.
91. Setiabudi D., Sribudiani Y., Hermawan K. et al. The Omicron variant of concern: The genomics, diagnostics, and clinical characteristics in children. *Front Pediatr*. 2022;10:898463. DOI: 10.3389/fped.2022.898463.
92. Peacock T.P., Brown J.C., Zhou J. et al. The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein. *Barclay bioRxiv*. Jan 2022. DOI: 10.1101/2021.12.31.474653.
93. Lewnard J.A., Hong V.X., Patel M.M. et al. Clinical outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant and BA.1/BA.1.1 or BA.2 subvariant infection in Southern California. *Nat Med*. 2022;28:1933–1943. DOI: 10.1038/s41591-022-01887-z.
94. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Almulaiky Y.Q. et al. Role of leukotriene pathway and montelukast in pulmonary and extrapulmonary manifestations of COVID-19: the enigmatic entity. *Eur J Pharmacol*. 2021;5(904):174196. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174196.
95. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Alblihed M. et al. COVID-19 and risk of acute ischemic stroke and acute lung injury in patients with type ii diabetes mellitus: the anti-inflammatory role of metformin. *Front Med*. 2021;19(8):110. DOI: 10.3389/fmed.2021.644295.
96. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusti S. et al. COVID-19-induced dysautonomia: a menace of sympathetic storm. *ASN Neuro*. 2021;13:17590914211057635. DOI: 10.1177/17590914211057635.
97. Gupta M., Gupta N., Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022;24(2):21r03218. DOI: 10.4088/PCC.21r03218.
98. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:862–874. DOI: 10.1038/nri3552.

99. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V. et al. Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol.* 2016;7:160. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00160.
100. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses.* 2020;1(145):110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345.
101. Kim M.M., Murthy S., Goldman R.D. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Can Fam Physician.* 2021;67(8):594–596. DOI: 10.46747/cfp.6708594.
102. Nakajima Y., Ogai A., Furukawa K. et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):387–389. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.12.001.
103. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4):502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
104. Kouo T., Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Investig.* 2021;131(10):e149327. DOI: 10.1172/JCI149327.
105. Novak P., Mukerji S.S., Alabsi H.S. et al. Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19. *Ann Neurol.* 2022;91(3):367–379. DOI: 10.1002/ana.26286.
106. Schofield J.R. Persistent Antiphospholipid Antibodies, Mast Cell Activation Syndrome, Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Post-COVID Syndrome: 1 Year On. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(3):002378. DOI: 10.12890/2021_002378.
107. Assar S., Pournazari M., Soufivand P., Mohamadzadeh D. Systemic lupus erythematosus after coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection: case-based review. *Egypt Rheumatol.* 2022;44(2):145–149. DOI: 10.1016/j.ejr.2021.08.013.
108. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. COVID-19-ALC research post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82:378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
109. Varghese J., Sandmann S., Ochs K. et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):1–8. DOI: 10.1038/s41598-021-91270-8.
110. Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Welson N.N. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective. *Virology.* 2022;19(1):158. DOI: 10.1186/s12985-022-01891-2.
111. Moloney L.D., Finucane C., McCarthy K. et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS One.* 2021;16:e0247280. DOI: 10.1371/journal.pone.0247280.
112. Townsend L., Moloney D., Finucane C. et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. *PLoS One.* 2021;16:e0247280. DOI: 10.1371/journal.pone.0247280.
113. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination? *Int J Mol Sci.* 2019;20:5164. DOI: 10.3390/ijms20205164.
114. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. et al. Anxiety and Depression in COVID-19 Survivors: Role of Inflammatory and Clinical Predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
115. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:319–329. DOI: 10.1038/s41577-021-00536-9.
116. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100.
117. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-5869-2893.

Романова Анастасия Андреевна — ассистент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-5946-4801.

Савватеева Ольга Александровна — к.м.н., врач ЛДО Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-4919-9332.

Тяжева Алена Александровна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-8552-1662.

Горелов Александр Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Печкуров Дмитрий Владимирович, e-mail: dmpechkurov@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.07.2023.

Поступила после рецензирования 27.07.2023.

Принята в печать 21.08.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitriy V. Pechkurov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5869-2893.

Anastasiya A. Romanova — assistant of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5946-4801.

Olga A. Savvateeva — C. Sc. (Med.), Diagnostic and Treatment Department of the Sechenov Center for Motherhood and Childhood, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4919-9332.

Alena A. Tyazheva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8552-1662.

Aleksandr V. Gorelov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician RAS, Deputy Director for Scientific Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Dmitriy V. Pechkurov, e-mail: dmpechkurov@yandex.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 05.07.2023.

Revised 27.07.2023.

Accepted 21.08.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-5

Факторы риска развития COVID-19: иммунологические аспекты

Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова, И.Е. Павлова

ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Исследования последних лет, посвященные особенностям течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов различных групп, свидетельствуют о значимой роли состояния иммунитета в развитии заболевания. Определены факторы риска тяжелого течения заболевания, включая пожилой возраст, ожирение, иммунодефицитные состояния. Ведутся исследования по выявлению генетической предрасположенности к инфицированию коронавирусом SARS-CoV-2 и плохому прогнозу при COVID-19. В представленном обзоре рассматриваются иммунологические аспекты патологических состояний, связанных с неблагоприятным прогнозом течения COVID-19. В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 развивается комплексный иммунный ответ, включающий как врожденные иммунные механизмы, так и адаптивный системный ответ. Ключевой механизм полиорганного поражения — гипериммунная реакция с развитием системного воспалительного ответа, так называемый цитокиновый шторм, а особенности реакции иммунной системы во многом определяют тяжесть течения заболевания. В связи с этим большой интерес представляют особенности иммунного ответа у пациентов групп риска, включая исследования иммунологических аспектов более тяжелого течения заболевания в зависимости от возраста, наличия ожирения, сахарного диабета и других патологических состояний, а также различных генетических факторов, что и является предметом активного изучения в настоящее время.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система иммунитета, COVID-19, SARS-CoV-2, факторы риска, ожирение, онкологические заболевания, генетическая предрасположенность, иммунный ответ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Глазанова Т.В., Шилова Е.Р., Павлова И.Е. Факторы риска развития COVID-19: иммунологические аспекты. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):751–758. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-5.

Risk factors of COVID-19: immunological aspects

T.V. Glazanova, E.R. Shilova, I.E. Pavlova

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Recent studies devoted to the patterns of the COVID-19 course in patients of various groups indicate a significant role of the immunity state in the disease development. Risk groups of severe disease course, including senile age, obesity and immunodeficiency conditions, have been identified. Research is underway to identify the genetic predisposition to SARS-CoV-2 infection and determine the poor prognosis in COVID-19. The presented article examines the immunological aspects of pathological conditions associated with an unfavorable prognosis of COVID-19. A complex immune response (including both innate immune mechanisms and an adaptive systemic response) develops in response to SARS-CoV-2 infection. The key mechanism of multisystem organ failure is a hyperimmune reaction with the development of a systemic inflammatory response, the so-called "cytokine storm", and the characteristics of the immune response largely determine the disease severity. In this regard, the immune response characteristics in patients at risk are of particular interest, including studies concerning the immunological aspects of a more severe disease course depending on age, the history of obesity, diabetes mellitus and other pathological conditions, as well as various genetic factors, which is the subject of active study at present.

KEYWORDS: immune system, COVID-19, SARS-CoV-2, risk factors, obesity, oncological diseases, genetic predisposition, immune response.

FOR CITATION: Glazanova T.V., Shilova E.R., Pavlova I.E. Risk factors of COVID-19: immunological aspects. Russian Medical Inquiry. 2023;7(11):751–758 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-5.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое респираторное заболевание, вызываемое РНК-геномным коронавирусом SARS-CoV-2. Повышенное внимание ученых к этому заболеванию обусловлено глобальностью и тяжестью последствий инфекции. Клинический спектр проявлений COVID-19 достаточно широк: от бессимптомного течения до состояния, требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии.

За время пандемии COVID-19 проведено множество исследований, позволивших определить патогенетические

особенности течения заболевания, выделить клинические группы риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов. Выяснено, что, как и при других вирусных инфекциях, иммунный контроль над SARS-CoV-2 достигается за счет согласованного взаимодействия гуморального и клеточного иммунитета¹ [1].

Трудно переоценить значение состояния иммунной системы в отношении риска заражения COVID-19 и его течения, а также повторного инфицирования. Наиболее очевидный пример — закономерно более тяжелое течение и худший прогноз COVID-19 у пациентов с онкологиче-

¹ Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 16 (от 18.08.2022). (Электронный ресурс.) URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/news/vremennyye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d> (дата обращения: 24.10.2022).

скими заболеваниями, для которых характерна иммуносупрессия, связанная с самим заболеванием и проводимым лечением. В других группах риска взаимосвязь состояния отдельных звеньев иммунной системы и течения заболевания не так очевидна, хотя существуют данные о разбалансировке врожденного и адаптивного иммунитета у больных тяжелыми формами COVID-19 [2].

МЕХАНИЗМЫ И ЭТАПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Комплексный иммунный ответ на инфицирование SARS-CoV-2 включает в себя врожденные иммунные механизмы, действующие уже на уровне слизистой оболочки верхних дыхательных путей, и адаптивный системный ответ [3]. Связывание шиповидного белка SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2), имеющимися в большинстве тканей организма человека, инициирует развитие разносторонних реакций со стороны иммунной системы, приводящих при тяжелом течении COVID-19 к полиорганному поражению. Ключевой механизм таких поражений — гипериммунная реакция с образованием большого количества биологически активных веществ и развитием системного воспалительного ответа, так называемого цитокинового шторма, сопровождающегося эндотелиальными васкулопатиями, дисрегуляцией процессов свертывания крови, развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В связи с этим тяжесть течения COVID-19 обусловлена, вероятно, не столько влиянием самого вируса, сколько особенностями реакции иммунной системы [4–6]. Хотя до настоящего времени степень участия гуморального и клеточного (прежде всего Т-клеточного звена) иммунитета в механизмах иммунной защиты и невосприимчивости к инфицированию вирусом, а также особенности индивидуального иммунного ответа в полной мере не ясны, основные этапы взаимодействия компонентов иммунной системы и вируса изучены достаточно глубоко.

Эффективность раннего противовирусного иммунного ответа может быть определяющим фактором исхода заболевания. Слизистая оболочка носа на первых этапах инфицирования играет значительную роль в запуске адаптивного системного ответа, и назофарингеальная лимфоидная ткань ответственна за образование зрелых Т- и В-клеток для долгосрочной иммунной защиты. При попадании в организм SARS-CoV-2 его шиповидный белок взаимодействует с Толл-подобными рецепторами (TLR) эпителиальных клеток бронхов, альвеол, кишечника, клеток сосудистого эндотелия и с рецепторами АПФ 2, что является основным условием инфицирования. На секреторных эпителиальных клетках носа отмечается высокий уровень экспрессии рецепторов АПФ 2 — основных рецепторов для связывания с SARS-CoV-2. Кроме того, существуют специализированные клетки эпителия носа, а также дендритные клетки и макрофаги, которые захватывают и представляют соответствующий антиген для стимуляции созревания лимфоцитов. Миграция активированных моноцитов со слизистой оболочки носа к легочным лимфатическим узлам может подготовить иммунную систему нижних дыхательных путей к воздействию вируса [3]. Кроме того, состояние и реакции назального эпителия, продуцирующего, в частности, интерфероны (ИФН), служат важными компонентами противовирусной защиты.

Как и при большинстве вирусных инфекций, ответ В-клеток на инфицирование SARS-CoV-2, контролируемый

вирус-специфическими популяциями Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh), приводит к клональной пролиферации В-клеток и выработке специфических нейтрализующих антител к детерминантам SARS-CoV-2. Более высокие уровни циркулирующих Tfh связаны с более легким течением COVID-19 и имеют решающее значение для стимуляции продукции В-клеток [7]. Для формирования противовирусного иммунитета В-клеточный ответ, безусловно, важен, однако данные о корреляции В-клеточного ответа с тяжестью заболевания противоречивы, а в процессах противовирусной защиты важную роль играют не только антитела, но и факторы клеточного иммунитета [8]. Ответ В-клеток имеет решающее значение для защиты от повторного заражения. Показано, что содержание В-клеток памяти, направленных против шиповидного белка SARS-CoV-2, большинство из которых представляют собой IgG-продуцирующие клетки, увеличивается в интервале от 1 до 8 мес. после инфицирования [9]. При тяжелом же течении COVID-19 необычная конверсия В-лимфоцитов в макрофагоподобные клетки приводит к неспособности гуморального и клеточного звеньев иммунной системы своевременно реагировать на нейтрализацию вируса.

В исследованиях показано, что основную ось адаптивного иммунного ответа в отношении SARS-CoV-2 формируют CD4⁺ Т-клетки, способные дифференцироваться в несколько подтипов, что позволяет CD4⁺ Т-клеткам выполнять различные функции в иммунном ответе на инфицирование. Известна связь истощения CD4⁺ Т-клеток с задержкой элиминации вируса из организма при снижении выработки цитокинов, нейтрализующих антител и рекрутировании лимфоцитов в легочную ткань [10]. Эффективность ответа на начавшийся инфекционный процесс во многом зависит от Т-лимфоцитов, поскольку активированные Т-клетки-киллеры в ответ на проникновение SARS-CoV-2 способны предотвращать дальнейшее распространение вируса из верхних дыхательных путей, что определяет в дальнейшем тяжесть течения и скорость передачи инфекции. Имеются данные о том, что функциональное истощение цитотоксических лимфоцитов коррелирует с прогрессированием заболевания, и, напротив, повышенные уровни CD8⁺ Т-клеток в периферической крови коррелируют со снижением тяжести течения заболевания [7, 11]. Функция данных клеток заключается в усилении цитотоксичности за счет экспрессии таких молекул, как ИФН- γ , гранзим В, перфорин и CD107a. Имеются свидетельства существования SARS-CoV-2-специфических циркулирующих CD8⁺ эффекторных Т-клеток, проявляющих иммунологическую память и перекрестную реактивность [7].

Не вызывает сомнений и участие в патогенезе COVID-19 системы комплемента, хотя ее роль и механизмы активации путей комплемента не в полной мере изучены [5, 12]. Показано, что при активации зависимых от интерлейкина (ИЛ) 6 воспалительных иммунных реакций система комплемента влияет на гуморальный иммунитет, восприимчивость к заболеванию и клинический исход, связанные с инфекцией SARS-CoV-2. При этом высокие уровни маркеров воспаления коррелировали с патологически низкими уровнями компонентов комплемента С3 и С4. По-видимому, уровни компонентов комплемента снижаются вследствие чрезмерной активации каскада комплемента с последующим развитием легочного поражения [13]. Важным аспектом активации белка С3 является его способность

усугублять протромботические и провоспалительные состояния, приводящие в конечном итоге к поражению органов-мишеней при тяжелом течении COVID-19.

В разгар заболевания, при гиперактивации иммунного ответа и критическом течении COVID-19, развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, а также дисрегуляция синтеза провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов и хемокинов, включая ИЛ (ИЛ-1, -2, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -17, -18), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИФН (ИФН- α и ИФН- β), ИФН- γ -индуцируемый белок 10, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ-1), макрофагальный воспалительный белок 1 α (МВБ-1 α)¹ [14]. Концентрация С-реактивного белка (СРБ), степень повышения которой служит одним из основных критериев степени тяжести переносимой инфекции, увеличивается у большинства пациентов одновременно с увеличением содержания ИЛ-6 и скорости оседания эритроцитов. Концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α увеличиваются во время болезни, достигая максимума у пациентов с тяжелым течением заболевания, и снижаются при выздоровлении. В настоящее время для контроля состояния пациента и оценки эффективности лечения COVID-19, наряду с определением уровня D-димера, ферритина, фибриногена, СРБ и лактатдегидрогеназы, рекомендовано определение содержания ИЛ-6. Тяжелое течение COVID-19 также ассоциировано со снижением количества CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, при этом уровень ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α обратно пропорционален количеству CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток¹ [11].

Гиперактивация иммунного ответа может приводить к повреждению легочной паренхимы, прилегающей бронхиальной и альвеолярной лимфоидной ткани, но может приобретать и генерализованный характер¹. SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция — основа характерной для COVID-19 тромботической микроангиопатии, которая является следствием как специфического вирусного, так и вызванного «цитокиновым штормом» повреждения эндотелия. В дальнейшем нельзя исключить и аутоиммунный механизм повреждения.

Безусловно, любое нарушение иммунных реакций на каждом из этапов будет способствовать более тяжелому и затяжному течению инфекции с большим числом осложнений. Причем изменения иммунной реактивности могут быть как врожденными, так и приобретенными.

Важная задача с начала пандемии — определение факторов риска развития тяжелого течения COVID-19, критических состояний и смерти для определения тактики лечения и вакцинации. К группе высокого риска при COVID-19 относят в первую очередь лиц пожилого возраста (≥ 60 лет), пациентов с ожирением, иммуносупрессией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями легких и сахарным диабетом. Для всех этих состояний в той или иной степени характерны нарушения иммунной регуляции, изучение которых позволяет глубже понять патогенез заболевания, индивидуализировать терапию и применить наиболее эффективные методы лечения и профилактики как самого заболевания, так и его осложнений.

Для объяснения невосприимчивости отдельных лиц к SARS-CoV-2 следует, по-видимому, учитывать существование иммунной памяти к коронавирусам, предшествовавшим SARS-CoV-2, и возможность перекрестного реагиру-

вания специфичных к шиповидному белку CD4⁺ Т-клеток с различными вариантами вируса. Поскольку Т-клетки являются инструментом «долговременной памяти», иммунная система может сохранять способность распознавать вирусы с похожими поверхностными белками после контакта с другими коронавирусами в прошлом. Имеются сведения о том, что CD4⁺ Т-клетки, реактивные в отношении SARS-CoV-2, могут определяться у 20–50% лиц, не подвергавшихся воздействию вируса [3, 5].

ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Пожилой возраст — признанный фактор риска не только COVID-19, но и других вирусных инфекций, включая MERS-CoV и SARS [15, 16]. Многочисленные исследования показали, что средний возраст пациентов с тяжелым течением COVID-19 выше, чем возраст пациентов, у которых COVID-19 протекает легко [17]. По данным одного из исследований [16], объединенное отношение шансов (ОШ) в отношении повышенного риска смертности от COVID-19 в пожилом возрасте составило 2,61 (95% ДИ 1,75–3,47) против 1,31 (95% ДИ 1,11–1,51) у более молодых лиц. Вероятной причиной этого могут быть не только хронические заболевания, но и сниженный уровень иммунитета [18]. Предполагается, что организм пожилых людей и пациентов с коморбидными заболеваниями не может вовремя обеспечить эффективный иммунный ответ или нуждается в длительной его индукции для развития эффективного специфического ответа. Известно, что по мере старения эффективность иммунной системы снижается, и это может влиять на течение и исходы вирусной инфекции. У пожилых пациентов возможны лимфопения, снижение содержания регуляторной популяции Т-клеток (Treg), уменьшение функциональной активности иммунокомпетентных клеток [19]. Имеются данные о том, что старение влияет на CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, функцию В-клеток, а снижение клонального разнообразия Т- и В-клеток приводит к нарушению иммунного ответа на вирусные инфекции. Избыточная продукция цитокинов Th2 лимфоцитами может привести к длительному провоспалительному иммунному ответу [20, 21]. Большому риску смерти у пожилых пациентов с COVID-19 может способствовать и нарушение врожденной и адаптивной иммунной передачи сигналов от слизистой оболочки носа [3].

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Риск тяжелого течения COVID-19 при ожирении обусловлен не только повышенным риском развития гиповентиляционной пневмонии, легочной гипертензии и сердечно-сосудистой патологии, но и процессами, связанными с избытком висцеральной жировой ткани, которые сопровождаются иммунологической дисрегуляцией и приводят к большей склонности подобных пациентов к развитию инфекционных заболеваний. За счет накопления жиров увеличивается размер адипоцитов и объем жировой ткани, аккмулируются макрофаги, а также нарушается выработка адипокинов, провоспалительных цитокинов и свободных жирных кислот [22–24]. Иммунный ответ у лиц с избыточной массой тела характеризуется более высокими концентрациями циркулирующих ИЛ-6 и СРБ, наруше-

нием регуляции экспрессии тканевых лейкоцитов, замещением альтернативно активированных макрофагов (M2) субпопуляцией воспалительных макрофагов [25]. Имеются данные о том, что ожирение может являться независимым фактором риска развития иммуноопосредованных заболеваний [26], что вызывает определенную настороженность в отношении риска развития аутоиммунных и системных осложнений после перенесенного COVID-19.

Согласно современным представлениям жировая ткань — это не только энергетическое депо, но и эндокринный орган, функциональная активность которого тесно связана с состоянием иммунной системы. Изменение архитектуры лимфоидной ткани, сопровождающее избыточное отложение жира, отрицательно влияет на ее функционирование, способствуя изменению распределения популяций иммунных клеток, нарушению активности Т-клеток. В результате негативные эффекты хронического воспаления у пациентов с ожирением потенцируют множественные метаболические нарушения и дополняются нарушениями клеточного иммунитета и снижением иммунной защиты [27–29]. Наряду с этим считают, что увеличение количества Т-лимфоцитов памяти в жировой ткани может активировать aberrантный иммунный ответ с более значительным повреждением ткани при заражении SARS-CoV-2, что ухудшает прогноз [24].

В жировой ткани макрофаги секретируют провоспалительные цитокины (резистин, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-1 β , МХБ-1 и ангиотензин II), концентрация которых увеличивается при ожирении. Так, показано, что уровень ФНО- α резко повышен при ожирении, а при уменьшении массы тела его концентрация в крови снижается. Концентрация ИЛ-6 в крови также прямо пропорциональна индексу массы тела и может при ожирении в 10 раз превышать нормальные показатели. Более того, с показателями ФНО- α и ИЛ-6 коррелирует уровень СРБ [30], степень повышения которого служит одним из основных критериев степени тяжести COVID-19¹. Цитокины способствуют развитию местного и системного воспалительного ответа. Под влиянием ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β происходит избыточное фосфорилирование сигнального адаптерного белка (IRS-1) по остаткам серина, снижение содержания IRS-1 и переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT-4), наблюдается усиление экспрессии и активации супрессора передачи сигналов цитокинов 3 (SOCS-3) [31, 32]. Один из основных участников «цитокинового шторма» — ИЛ-6 поддерживает активацию ряда цитокинов на протяжении многих дней после первоначального иммунного ответа и, как показали многоцентровые исследования, является независимым предиктором летальных исходов при COVID-19 [24]. Жировая ткань человека как главный источник ИЛ-6 и его рецептора (ИЛ-6R) обладает большим потенциалом для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции и может способствовать отсроченному «цитокиновому шторму» с повреждением тканей у больных COVID-19 [24].

Продуцируют цитокины не только лимфоциты и макрофаги, но и гипертрофированные адипоциты, участвуя в цепи воспалительных процессов и активации компонента. Один из основных адипоцитокинов — адипогормон лептин, который способствует активации Т-хелперов, обладает прокоагулянтными и антифибринолитическими свойствами, поддерживает процесс тромбообразования и атерогенеза, что приводит к прогрессирующему развитию эндотелиаль-

ной дисфункции, нарушению макро- и микроциркуляции и способствует более тяжелому течению инфекции [30].

Ожирение приводит также к увеличению отложения липидов в костном мозге и тимусе, что нарушает распределение популяции лейкоцитов, влияет на их развитие, миграцию и разнообразие лейкоцитов у пациентов с COVID-19 [29].

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Повышенную вероятность тяжелого течения заболевания и высокой смертности отмечают у пациентов с онкологическими заболеваниями, особенно опухолевыми заболеваниями кроветворной и лимфоидной тканей, такими как хронический лимфолейкоз, лимфома, множественная миелома, острый лейкоз. К факторам, ослабляющим иммунную защиту у онкологических больных, относят особенности самих онкологических заболеваний и побочные эффекты проводимого лечения, включая нейтропению и лимфопению, а также прямое иммуносупрессивное действие ряда применяемых лекарств. В данной группе пациентов инфекция COVID-19 приводит как к повышенной смертности, так и к длительной персистенции вируса и рецидивам заболевания. Как фактор риска тяжести заболевания рассматривают химиотерапевтическое лечение онкологического заболевания, особенно направленное на элиминацию В-клеток и нарушение Т-клеточного иммунитета с изменением количества и функций CD8⁺ Т-лимфоцитов. В ослабление факторов местного иммунитета вносят свой вклад и мукозиты, нередко встречающиеся у пациентов данной группы [33–35].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИММУННОГО ОТВЕТА

Особое внимание в последнее время уделяют генетической предрасположенности к развитию тяжелого течения инфекции и «цитокинового шторма». Индивидуальные генетические вариации, оказывающие влияние на функционирование иммунной системы, могут помочь объяснить различный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 в популяции, выявить группы повышенного риска и определить носителей локусов генов главного комплекса гистосовместимости (HLA, Human Leukocyte Antigens), ассоциированных с формированием защитного иммунитета при этом заболевании.

Гены системы HLA играют важную роль в нормальном функционировании иммунной системы, поскольку молекулы HLA обеспечивают презентацию различных возбудителей инфекционных заболеваний. Аллельные варианты генов HLA могут определять генетическую предрасположенность как к самим инфекционным заболеваниям, так и к тяжелому их течению. Так, при сравнении результатов обследования лиц, перенесших COVID-19, и контрольной группы здоровых лиц, жителей Северо-Западного региона РФ, получены данные о том, что группы аллелей A*02 и A*26 снижают вероятность заболевания, в то время как A*29, по-видимому, является фактором, предрасполагающим к развитию заболевания [36].

В ряде работ, посвященных определению влияния вариаций генов HLA на течение COVID-19, обсуждается вероятность того, что гиперактивация иммунитета, приводящая к развитию «цитокинового шторма» или

«цитокинового каскада», определяется аллелями генов системы HLA [37]. Результаты работы A. Nguyen et al. [38] по определению аффинности 145 генотипов HLA-A, HLA-B и HLA-C ко всем пептидам SARS-CoV-2 свидетельствуют о низкой прогнозируемой связывающей способности с пептидами SARS-CoV-2 аллелей HLA-B*46:01 HLA-A*25:01 и HLA-C*01:02. Соответственно, к группе особой уязвимости и предрасположенности к более тяжелому течению заболевания можно отнести носителей данных аллелей. К аллелям с высокой прогнозируемой связывающей способностью, что предполагает способность обеспечить перекрестный защитный Т-клеточный иммунитет, относят, по данным того же исследования, HLA-B*15:03, HLA-A*02:02 и HLA-C*12:03 [38].

Существует мнение о связи между группой крови, частотой заражения и летальными исходами в результате COVID-19. Результаты различных исследований оказались противоречивы, однако обнаружены определенные закономерности, имеющие научное объяснение. Показано, что группа крови А может быть одним из факторов риска COVID-19, а риск заражения лиц с группой крови О был наименьшим [39, 40]. Этот феномен объясняется тем, что вирус может связываться не только с рецепторами АПФ 2, но и с гликопротеинами на поверхности эритроцитов, определяющими группу крови. Наименьшее число этих антигенов экспрессируется на поверхности эритроцитов носителей группы крови О, что приводит к меньшему молекулярному контакту вирусных частиц с клетками хозяина и снижает риск заражения. Следует отметить, что SARS-CoV-2 вообще свойственна антигенная мимикрия относительно многих тканей человека и возможности взаимосвязи между шипом SARS-CoV-2, ядерными белками и аутоиммунными белками-мишенями, что может приводить к аутоиммунной реакции против собственных тканей человека и обширному повреждению тканей и органов [41].

Ведутся исследования по выявлению генетически обусловленных изменений в синтезе цитокинов и ответе на повышенный их уровень при COVID-19. При том, что коронавирусом свойственно подавлять ответ ИФН I типа, вмешиваясь в сигнальные пути паттерн-распознающих рецепторов и рецепторов ИФН [14], имеются данные об особенностях ответа ИФН-α при врожденном нарушении интерферонового пути, увеличении числа мутаций с потерей функции в локусах, участвующих в продукции ИФН I типа у пациентов с COVID-19. В частности, обнаружен полиморфизм rs12252C/C в гене *IFITM3*, ассоциированный со сниженной активацией интерферонового пути и более тяжелым течением COVID-19 [42]. Определенную роль в развитии тяжелого COVID-19 могут играть и нейтрализующие аутоантитела к ИФН I типа, которые выявляются примерно у 10% пациентов с тяжелым клиническим течением заболевания [43].

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА

Имеются данные о гендерных различиях рисков COVID-19. Большинство публикаций свидетельствует о более высоком риске смертности у мужчин, что связывают с гендерными различиями адаптивного и врожденного иммунитета, более низким числом CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток у мужчин и сниженной по сравнению с женщинами продукцией В-клеток [44–46]. Следует также учитывать, что некоторые важные иммунорегуляторные гены расположены

на X-хромосоме. Кроме того, у женщин показана более высокая экспрессия TLR-7, входящего в группу TLR, обеспечивающих функционирование врожденного иммунитета [47]. В исследовании показано, что у пациентов мужского пола тяжелое течение COVID-19 было ассоциировано с низкой экспрессией гена X-хромосомы, кодирующего TLR-7. В функции этих рецепторов входит распознавание структурных компонентов инфекционных агентов и запуск реакций клеточного иммунитета [48]. На X-хромосоме у людей кодируется также рецептор АПФ 2, и крупные популяционные исследования показали, что полиморфные варианты рецептора АПФ 2 могут способствовать восприимчивости к заболеванию, предположительно путем изменения свойства поглощения SARS-CoV-2 [3]. Клинические данные, свидетельствующие о том, что у пациентов мужского пола исходы COVID-19 хуже, чем у женщин, позволяют предположить, что этот факт также может играть роль в различии исходов заболевания в зависимости от пола.

Обсуждается защитная роль половых гормонов при более благоприятном течении COVID-19 у женщин. Половые гормоны участвуют в регуляции провоспалительных цитокинов, особенно эстрадиол (E2), концентрация которого отрицательно коррелировала с содержанием ИЛ-2R, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α [46]. С особенностями гормонального фона связывают и более высокую продукцию ИФН-α плазматоидными дендритными клетками у взрослых женщин, чем у взрослых мужчин [46].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНАЦИИ

Отдельной проблемой являются заболевания и состояния, при которых снижен иммунитет и не формируется достаточный иммунный ответ после вакцинации против SARS-CoV-2. К такой категории относятся врожденные и приобретенные иммуносупрессивные состояния, в том числе онкологические заболевания. Результаты ряда исследований показали, что у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, особенно лимфоидной природы, при моноклональных гаммапатиях, ответ антител на вакцины против SARS-CoV-2 ниже, чем в целом в популяции, что делает их наиболее уязвимыми для COVID-19, предрасполагает к более тяжелому его течению и более частым случаям реинфекции. У большей части пациентов с лимфоидными новообразованиями снижено количество CD19⁺-клеток, и имеющиеся данные подтверждают, что у большинства пациентов с низким количеством лимфоцитов CD19⁺, в том числе вызванным лечением моноклональными антителами к CD20, наблюдается тяжелое течение COVID-19 и не достигается серопозитивный ответ после вакцинации против SARS-CoV-2 [49]. При исследовании возможностей прогнозирования эффективности вакцины против SARS-CoV-2 при онкогематологических заболеваниях группой испанских авторов обнаружено также, что относительное содержание нейтрофилов, классических моноцитов, CD4⁺ и CD8⁺ эффекторных клеток памяти с низкой экспрессией CD127 (CD127_{low}), а также наивных CD21⁺ и IgM+D+B-клеток памяти было независимо связано с иммуногенностью [50]. По результатам крупного исследования американских авторов, опубликованного в 2021 г., у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями (лейкемия, лимфома и множественная миелома) после первоначальной вакцинации были снижены не только титры антител,

но и их вирус-нейтрализующая способность, которая составила 26,3% через 1 мес. и 43,6% через 3 мес., в то время как у лиц контрольной группы — 93,2 и 100% соответственно. Лечение ингибиторами тирозинкиназы Брутона, вентоклаком, ингибиторами фосфоинозитид-3-киназы, ингибиторами антигена CD38 и антителами анти-CD19/CD20 существенно замедляло ответ на вакцину [51].

Осложнения COVID-19

Риски неблагоприятных исходов COVID-19 могут быть связаны также с различными осложнениями заболевания. Большинство осложнений после перенесенного COVID-19 связывают с длительной персистенцией вируса в органах и тканях, а также с развитием аутоиммунных нарушений. Появляется все больше доказательств того, что COVID-19 приводит к дисрегуляции иммунной системы, способствующей развитию аутоиммунных процессов [52]. В настоящее время еще недостаточно данных для окончательных выводов о том, каких пациентов следует относить к группе риска по развитию аутоиммунных осложнений, спровоцированных инфекцией SARS-CoV-2. Исследования в этом направлении продолжаются. Тем не менее, учитывая установленные механизмы развития аутоиммунных заболеваний, можно предположить, что наиболее подвержены развитию таких осложнений лица с наследственной предрасположенностью. Известно, что такая предрасположенность ассоциирована в первую очередь с определенным HLA-фенотипом, включающим различные аллели, в частности: HLA-A24, -B8, -B18, HLA-DRB1*04:01, -DRB1*04:04, -DRB1*01:01, -DRB1*10:01, -DRB1*04:05, -DRB1*14:02.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные позволяют уточнить иммунную природу отдельных факторов риска развития и тяжелого течения COVID-19. Выявление групп пациентов с генетическими нарушениями, обуславливающими изменение иммунологической толерантности и гиперактивный ответ на инфекцию SARS-CoV-2, будет способствовать оптимизации алгоритма профилактики заболевания и лечения таких больных. Результаты исследований, свидетельствующие о том, что для пациентов с нарушенным адаптивным иммунитетом высок риск персистирующей инфекции COVID-19, заставляют разрабатывать дополнительные терапевтические стратегии для обеспечения элиминации вируса. Для прогнозирования эффективности вакцинации против SARS-CoV-2 у отдельных групп лиц предлагаются новые иммунные биомаркеры, дополняющие факторы, которые помогут уточнить индивидуальные сроки ревакцинации и показания к применению бустерных вакцин. Необходимо изучение отдаленных последствий перенесенной инфекции и оценка рисков иммуноопосредованных осложнений.

Учитывая важную, зачастую определяющую, роль иммунной системы в развитии таких заболеваний, как COVID-19, возможно, в перспективе будет поставлена задача определения исходного индивидуального «иммунологического профиля» для оценки индивидуальных рисков. Результатом такого обследования может стать проведение адекватной профилактики на ранних этапах, что позволит ослабить напряженность эпидемиологической ситуации.

Литература / References

- Mohn K.G., Bredholt G., Zhou F. et al. Durable T-cellular and humoral responses in SARS-CoV-2 hospitalized and community patients. *PloS One*. 2022;17(2):e0261979. DOI: 10.1371/journal.pone.0261979.
- Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):256–265. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265. [Khavinson V.K., Kuznik B.I. Complications in COVID-19 patients. Suggested mechanisms of correction. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(4):256–265 (in Russ.). DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265.
- Mather M.W., Jardine L., Talks B. et al. Complexity of immune responses in COVID-19. *Semin Immunol*. 2021;55:101545. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101545.
- Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник*. 2020;11(2):50–61. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61. [Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of development of COVID-19. *Sechenovskiy vestnik*. 2020;11(2):50–61 (in Russ.). DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61.
- Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861–880. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007.
- Liu C., Martins A.J., Lau W.W. et al. Time-resolved systems immunology reveals a late juncture linked to fatal COVID-19. *Cell*. 2021;184(7):1836–1857.e22. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.018.
- Rydzynski-Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity. *Cell*. 2020;183(4):996–1012.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.038.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Bernardes J.P., Mishra N., Tran F. et al. Longitudinal multi-omics analyses identify responses of megakaryocytes, erythroid cells, and plasmablasts as hallmarks of severe COVID-19. *Immunity*. 2020;53(6):1296–1314.e9. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.11.017.
- Chen J., Lau Y.F., Lamirande E.W. et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 2010;84(3):1289–1301. DOI: 10.1128/JVI.01281-09.
- Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X. et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541–543. DOI: 10.1038/s41423-020-0401-3.
- Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(12):1331–1332. DOI: 10.1177/2047487320931305.
- Fang S., Wang H., Lu L. et al. Decreased complement C3 levels are associated with poor prognosis in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2020;89(Pt A):107070. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107070.
- Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
- Hong K.-H., Choi J.-P., Hong S.-H. et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax*. 2018;73(3):286–289. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313.
- Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21:855. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3.
- 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;17;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Wang K., Zuo P., Liu Y. et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in 305 patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2079–2088. DOI: 10.1093/cid/ciaa538.

19. Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol.* 2004;5(7):730–737. DOI: 10.1038/ni1087.
20. Pourghesari B., Khan N., Best D. et al. The cytomegalovirus-specific CD4+ T-cell response expands with age and markedly alters the CD4+ T-cell repertoire. *J Virol.* 2007;81(14):7759–7765. DOI: 10.1128/JVI.01262-06.
21. Goronzy J.J., Weyand C.M. Successful and maladaptive T cell aging. *Immunity.* 2017;46(3):364–378. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.03.010.
22. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821–1830. DOI: 10.1172/JCI19451.
23. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
24. Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020;9(3):25–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32. [Demidova T.Yu., Volkova E.V., Grickevich E.Yu. Obesity and COVID-19: a fatal link. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020;9(3):25–32 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-25-32.]
25. Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4–6. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659.
26. Budu-Aggrey A., Brumpton B., Tyrrell J. et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: a mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16:e1002739. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002739.
27. Романцова Т.И., Сыч И.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(4):3–17. DOI: 14341/omet12218. [Romantsova T.I., Sych Y.P. Immunometabolism and Metainflammation in Obesity. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(4):3–17 (in Russ.). DOI: 14341/omet12218.]
28. Cai S., Liao W., Chen S. et al. Association between obesity and clinical prognosis in patients infected with SARS-CoV-2. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):80. DOI: 10.1186/s40249-020-00703-5.
29. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Киреева Е.Б. Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий. *Журнал инфектологии.* 2022;14(2):27–38. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-27-38. [Khalimov Yu.S., Agafonov P.V., Kireeva E.B. Obesity and COVID-19: insights from two pandemics. *Journal of Infectology.* 2022;14(2):27–38 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-27-38.]
30. Гусова З.Р., Воробьев С.В., Хрипун И.А. и др. О роли цитокинов в патогенезе метаболических нарушений и андрогенного дефицита у мужчин с ожирением и метаболическим синдромом. *Фундаментальные исследования.* 2014;10(6):1227–1233. (Электронный ресурс.) URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36021> (дата обращения: 08.11.2022). [Gusova Z.R., Vorobev S.V., Khripun I.A. Role of cytokines in the pathogenesis of metabolic disorders and androgen deficiency in men with obesity and metabolic syndrome. *Fundamental research.* 2014;10(6):1227–1233. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=36021> (access date: 08.11.2022) (in Russ.).]
31. Tamara A., Tahapary D.L. Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):655–659. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.020.
32. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. *РМЖ.* 2021;2:26–30. [Barsukov I.A., Demina A.A. Obesity and insulin resistance: pathogenesis and ways of correction. *RMJ.* 2021;2:26–30 (in Russ.).]
33. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19. *Современная онкология.* 2020;22(3):45–58. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152. [Poddubnaya I.V., Tumian G.S., Trofimova O.P. et al. Features of management of oncohematological patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Journal of Modern Oncology.* 2020;22(3):45–58 (in Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200152.]
34. Mato A., Roeker L., Lamanna N. et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood.* 2020;136(10):1134–1143. DOI: 10.1182/blood.2020006965.
35. Lee C., Shah M., Hoyos D. et al. Prolonged SARS-CoV-2 infection in patients with lymphoid malignancies. *Cancer Discov.* 2022;12(1):62–73. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1033.
36. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Беркос А.С. и др. Особенности распределения групп аллелей HLA-A*, B*, DRB1* среди лиц, перенесших COVID-19. *Медицинская иммунология.* 2021;23(3):523–532. DOI: 10.15789/1563-0625-DPO-2334. [Bubnova L.N., Pavlova I.E., Berkos A.S. et al. Distribution patterns of HLA-A*, B*, DRB1* allele groups among persons who underwent COVID-19. *Medical Immunology (Russia).* 2021;23(3):523–532 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-DPO-2334.]
37. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19. *Проблемы эндокринологии.* 2020;4(66):9–15. DOI: 10.14341/probl12470. [Troshina E.A., Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Mokrysheva N.G. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(4):9–15 (in Russ.). DOI: 10.14341/probl12470.]
38. Nguyen A., David J.K., Maden S.K. et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020;94(13):e00510–20. DOI: 10.1128/JVI.00510-20.
39. Adhahet A.H., Abdullah M.H., Alsudani M.Y. et al. Association between ABO blood groups and susceptibility to COVID-19: profile of age and gender in Iraqi patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2020;21:76. DOI: 10.1186/s43042-020-00115-y.
40. Zhao J., Yang Y., Huang H.-P. et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *MedRxiv.* 2020.03.11.20031096. Preprint. DOI: 10.1101/2020.03.11.20031096.
41. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102506.
42. Zhang Q., Bastard P., Liu Z. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. DOI: 10.1126/science.abd4570.
43. Solanich X., Rigo-Bonnin R., Gumucio V.D. et al. Pre-existing autoantibodies neutralizing high concentrations of type I interferons in almost 10% of COVID-19 patients admitted to intensive care in Barcelona. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1733–1744. DOI: 10.1007/s10875-021-01136-x.
44. Abdullah M., Chai P.-S., Chong M.-Y. et al. Gender effect on in vitro lymphocyte subset levels of healthy individuals. *Cell Immunol.* 2012;272(2):214–219. DOI: 10.1016/j.cellimm.2011.10.009.
45. Ding T., Zhang J., Wang T. et al. A multi-hospital study in Wuhan, China: protective effects of non-menopause and female hormones on SARS-CoV-2 infection. *MedRxiv.* March 2020. Preprint. DOI: 10.1101/2020.03.26.20043943.
46. Scully E.P., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):442–447. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8.
47. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416–1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
48. Van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J. et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA.* 2020;324(7):663–673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719.
49. Tvito A., Ronson A., Ghosheh R. et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies inhibit seropositive response to Covid-19 vaccination in non-Hodgkin lymphoma patients within 6 months after treatment. *Exp Hematol.* 2022;107:20–23. DOI: 10.1016/j.exphem.2021.12.396.
50. Tamariz-Amador L.E., Battaglia A., Maia C. et al. Immune biomarkers to predict SARS-CoV-2 vaccine effectiveness in patients with hematological malignancies. *Blood Cancer J.* 2021;11(12):202. DOI: 10.1038/s41408-021-00594-1.
51. Chung D., Shah G., Devlin S.L. et al. Disease- and Therapy-Specific Impact on Humoral Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Hematologic Malignancies. *Blood Cancer Discov.* 2021;2(6):568–576. DOI: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0139.
52. Woodruff M., Ramonell R., Haddad N. et al. Dysregulated naïve B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19. *Nature.* 2022;611:139–147. DOI: 10.1038/s41586-022-05273-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Глазанова Татьяна Валентиновна — д.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России; 191024, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; ORCID iD 0000-0002-1022-8127.

Шилова Елена Романовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России; 191024, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; ORCID iD 0000-0002-9253-6181.

Павлова Ирина Евгеньевна — д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории иммунологии ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России; 191024, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16; ORCID iD 0000-0001-7756-4902.

Контактная информация: Глазанова Татьяна Валентиновна, e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила: 10.03.2023.

Поступила после рецензирования: 04.04.2023.

Принята в печать: 27.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatiana V. Glazanova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 16, 2nd Sovetskaya str., St. Petersburg, 191024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1022-8127.

Elena R. Shilova — C. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 16, 2nd Sovetskaya str., St. Petersburg, 191024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9253-6181.

Irina E. Pavlova — Dr. Sc. (Med.), Chief Researcher of the Research Laboratory of Immunology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 16, 2nd Sovetskaya str., St. Petersburg, 191024, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7756-4902.

Contact information: Tatiana V. Glazanova, e-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 10.03.2023.

Revised 04.04.2023.

Accepted 27.04.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-8

К вопросу об антивирусной терапии COVID-19

Ю.А. Ларченко^{1,2}, О.Ю. Агапова², Г.Г. Марьин³, О.Е. Вахрушкина¹, М.В. Кухаренок¹,
С.Ю. Нистор¹, Т.Ф. Гусева², Е.А. Медведева³, К.А. Зыков^{2,4}

¹ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

³Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены данные о заболеваемости ОРВИ и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в России, обсуждаются основные виды противовирусного лечения ОРВИ, а также недавно опубликованные данные о применении различных противовирусных препаратов для лечения пациентов с COVID-19, при этом особое внимание уделено потенциальным биологическим мишеням препаратов. Приведены данные ряда исследований, касающиеся противовирусного препарата широкого спектра действия риамиловира. Установлено, что риамиловир — высокоэффективный препарат с хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Диапазон противовирусной активности риамиловира был значительно расширен за последние несколько лет. В частности, показано, что препарат может быть использован и для лечения, и для профилактики COVID-19. Риамиловир одобрен Минздравом России для терапии не только ОРВИ, но и новой коронавирусной инфекции и внесен в Клинический протокол лечения больных COVID-19, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы, а также в Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации в качестве этиотропного препарата выбора при лечении COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противовирусная терапия, риамиловир, ОРВИ, грипп, SARS-CoV-2, COVID-19.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ларченко Ю.А., Агапова О.Ю., Марьин Г.Г., Вахрушкина О.Е., Кухаренок М.В., Нистор С.Ю., Гусева Т.Ф., Медведева Е.А., Зыков К.А. К вопросу об антивирусной терапии COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(11):759–765. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-8.

Antiviral therapy for COVID-19

Yu.A. Larchenko^{1,2}, O.Yu. Agapova², G.G. Mar'in³, O.E. Vakhrushkina¹, M.V. Kukharenek¹,
S.Yu. Nistor¹, T.F. Guseva², E.A. Medvedeva³, K.A. Zykov^{2,4}

¹E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁴Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This article reviews data on the incidence of ARVIs and novel coronavirus infection (COVID-19) in the Russian Federation and key antiviral therapies for ARVI and discusses recent published data on the use of various antivirals for COVID-19 treatment, with particular attention to potential biological drug targets. Data from several studies on the broad-spectrum antiviral drug riamilovir are addressed. Riamilovir was found to be highly effective with good tolerability and a favorable safety profile. The range of antiviral activity of riamilovir has significantly expanded over the past few years. In particular, this drug can be used for both the treatment and prevention of COVID-19. Riamilovir was approved by the Russian Ministry of Health not only for ARVI but also for COVID-19 infection and was included in the Clinical Protocol for the inpatient treatment of patients with COVID-19 admitted to Moscow public health system medical institutions. Moreover, riamilovir is also included in the Standard for the diagnosis and treatment of novel coronavirus infection in military personnel of the Armed Forces of the Russian Federation as an etiologic agent of choice for COVID-19 treatment.

KEYWORDS: antiviral therapy, riamilovir, ARVI, influenza, SARS-CoV-2, COVID-19.

FOR CITATION: Larchenko Yu.A., Agapova O.Yu., Mar'in G.G., Vakhrushkina O.E., Kukharenek M.V., Nistor S.Yu., Guseva T.F., Medvedeva E.A., Zykov K.A. Antiviral therapy for COVID-19. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(11):759–765 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-8.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) различной этиологии, в том числе грипп и коронавирусная инфекция (COVID-19), на сегодняшний день занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия чело-

века (Роспотребнадзор) в России за 2022 г. зарегистрировано 56 997 000 случаев инфекционных и паразитарных заболеваний, что на 12% выше показателя за 2021 г. (50 716 531 случай). Увеличение общего показателя заболеваемости в 2020–2022 гг. ассоциировано с появлением в структуре заболеваемости COVID-19 и ростом числа

случаев ОРВИ¹. За 2022 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 42,4 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОРВИ), показатель заболеваемости составил 29 059,21 случая на 100 тыс. населения, что превышает средний многолетний показатель (СМП) заболеваемости на 40% (СМП составил 20 753,87 случая на 100 тыс. населения) и на 10,7% выше данных за 2021 г. В 2022 г. ОРВИ переболело 29,1% населения страны (в 2021 г. — 26,25%)¹.

Несмотря на то, что в настоящее время новая коронавирусная инфекция практически вышла из информационного поля, по-прежнему сохраняется высокая заболеваемость. Согласно данным, представленным в государственном докладе, в России в 2022 г. было выявлено 12 102 000 случаев новой коронавирусной инфекции (в 2021 г. — 9 054 000), а показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 8296,77 случая¹. Выявлен рост заболеваемости на 34,2% по сравнению с 2021 г. На пневмонии в 2022 г. пришлось 4,6% (в 2021 г. — 22%) от всех зарегистрированных случаев COVID-19 (551 169 случаев), из них в 80,9% (445 912) случаев идентифицирован SARS-CoV-2¹. Пик заболеваемости COVID-19 в 2022 г. пришелся на лиц в возрасте от 30 до 49 лет (32%), в возрастных группах от 50 до 64 лет и старше 65 лет заболеваемость составила 22 и 19% соответственно. В 2022 г. преобладали легкая и средняя формы тяжести — 69,1 и 29,8% соответственно. На тяжелую форму COVID-19 пришлось 1,1% от всех зарегистрированных случаев, что ниже данных за 2021 г. (2,5%). В национальной базе генетических последовательностей, сформированной Роспотребнадзором, на начало 2023 г. было 234 176 расшифрованных последовательностей вируса SARS-CoV-2, из которых подавляющее большинство (98,8% — 156 261) отнесены к вариантам, вызывающим обеспокоенность, в том числе 92,4% — к наиболее распространенному в конце 2022 г. варианту омикрон. В 2022 г. в России продолжена вакцинация против COVID-19 — 30 743 826 человек привиты вакциной против COVID-19 (в 2021 г. — 68 862 135)¹.

Удельный вес вирусных пневмоний в 2022 г. составил 15,32% от общего количества пневмоний. Заболеваемость пневмонией вирусной этиологии (62,4 случая на 100 тыс. населения) относительно СМП (5,88) в 2022 г. увеличилась в 10,6 раза и уменьшилась относительно прошлого года в 4,2 раза (в 2021 г. — 265,06)¹.

В рамках отчета по противогриппозной вакцинации жителей России представлены данные, согласно которым по состоянию на 31.10.2023 в стране более 26 тыс. случаев заболевания COVID-19, а преобладающими сохраняются последовательности геноварианта омикрон более чем из 290 тыс. геномных последовательностей, внесенных в базу VGARus². Отмечается, что в Российской Федерации зарегистрировано более 64 тыс. заболевших всего за 20 дней мая 2023 г., причем среди них больше 11,5 тыс. госпитализированы и около 600 случаев смертельных исходов³.

На сегодняшний день при оценке преимущественных возбудителей респираторных инфекций недооценивают

вклад и возможность присутствия сразу нескольких вирусов, зачастую ограничиваясь выявлением возбудителя гриппа А (H1N1) или коронавируса SARS-CoV-2. У значительного числа пациентов причинами ОРВИ является именно коинфицирование различными вирусами, что выявлялось при коронавирусной, риновирусной, бокавирусной инфекциях и парагриппе [1]. Активное применение новых методов диагностики, использование молекулярных методов выявления вирусов значительно увеличивает долю верифицированных вирусных микст-инфекций. Проведенное исследование у детей с респираторной инфекцией позволило выявить в 40 из 664 образцов РНК коронавируса. Из них 52,5% пришлось на вид HCoV-NKU1, 17,5% — на вид OC43, 15% — на вид 229E и 15% — на вид NL63. В большинстве (до 70%) случаев это была коинфекция с одним или несколькими другими вирусами [1]. Таким образом, можно предположить, что неудовлетворительный эффект терапии у некоторых пациентов может быть обусловлен в том числе наличием микст-инфекции.

После попадания вируса в организм развивается каскад известных защитных механизмов, при этом успешная элиминация инфекционного агента всегда зависит от нескольких факторов, включая исходное состояние организма и, конечно, объем вирусной нагрузки. В большинстве случаев иммунный ответ организма достаточен для элиминации вируса, но у некоторых пациентов нарушение функции иммунных клеток приводит к гипертрофическому ответу. В таком случае тяжесть заболевания ассоциирована уже не с самим вирусом как основным повреждающим фактором, а с гиперергической воспалительной реакцией.

Основой этиотропного лечения вирусных инфекций являются противовирусные препараты. Показано, что максимально раннее назначение противовирусной терапии при лечении COVID-19 является наиболее эффективным в плане снижения риска развития гиперергического иммунного ответа [2]. На сегодняшний день представлен широкий спектр лекарственных противовирусных препаратов, которые действуют на разных этапах, включая присоединение вируса, проникновение в клетку, этап репликации и транскрипции вирусной ДНК или РНК (см. рисунок) [3].

Среди препаратов прямого противовирусного действия для лечения коронавирусной инфекции в России представлены ингибитор гемагглютинаина вируса гриппа / ингибитор фузии РНК-содержащих вирусов (умифеновир, энисамия йодид), воздействующие на репликационно-транскрипционный комплекс (фавипиравир), синтетический аналог нуклеотида гуанина — ингибитор синтеза вирусных РНК (риампиловир), нуклеотидный ингибитор РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2 (ремдесивир), синтетическая малая интерферирующая РНК (миРНК), противовирусное средство прямого действия (молнупиравир), нирматрелвир + ритонавир, препараты моноклональных антител и интерферон $\alpha^{4,5}$ [4–15].

Ингибитор гемагглютинаина вируса гриппа — умифеновир нейтрализует вирус и препятствует его проникновению в клетку. Данный лекарственный препарат одобрен для лечения коронавирусной инфекции. Однако проведенный метаанализ 12 исследований (n=1052) показал,

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023.

² Отчет Роспотребнадзора: в России против гриппа привито более 52,7 млн человек. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rosпотребнадzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=26248 (дата обращения: 31.10.2023).

³ СтопКоронавирус.РФ. Оперативные данные. (Электронный ресурс.) URL: <https://стопкоронавирус.рф>. (дата обращения: 24.05.2023).

⁴ WHO. Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO2019-nCoV-prophylaxes-2021-1> (access date: 24.05.2023).

⁵ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (09.12.2022). Утв. Минздравом России. (Электронный ресурс.) URL: <https://sudact.ru/law/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-diagnostika-i-lechenie/vremennye-metodicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 24.05.2023).

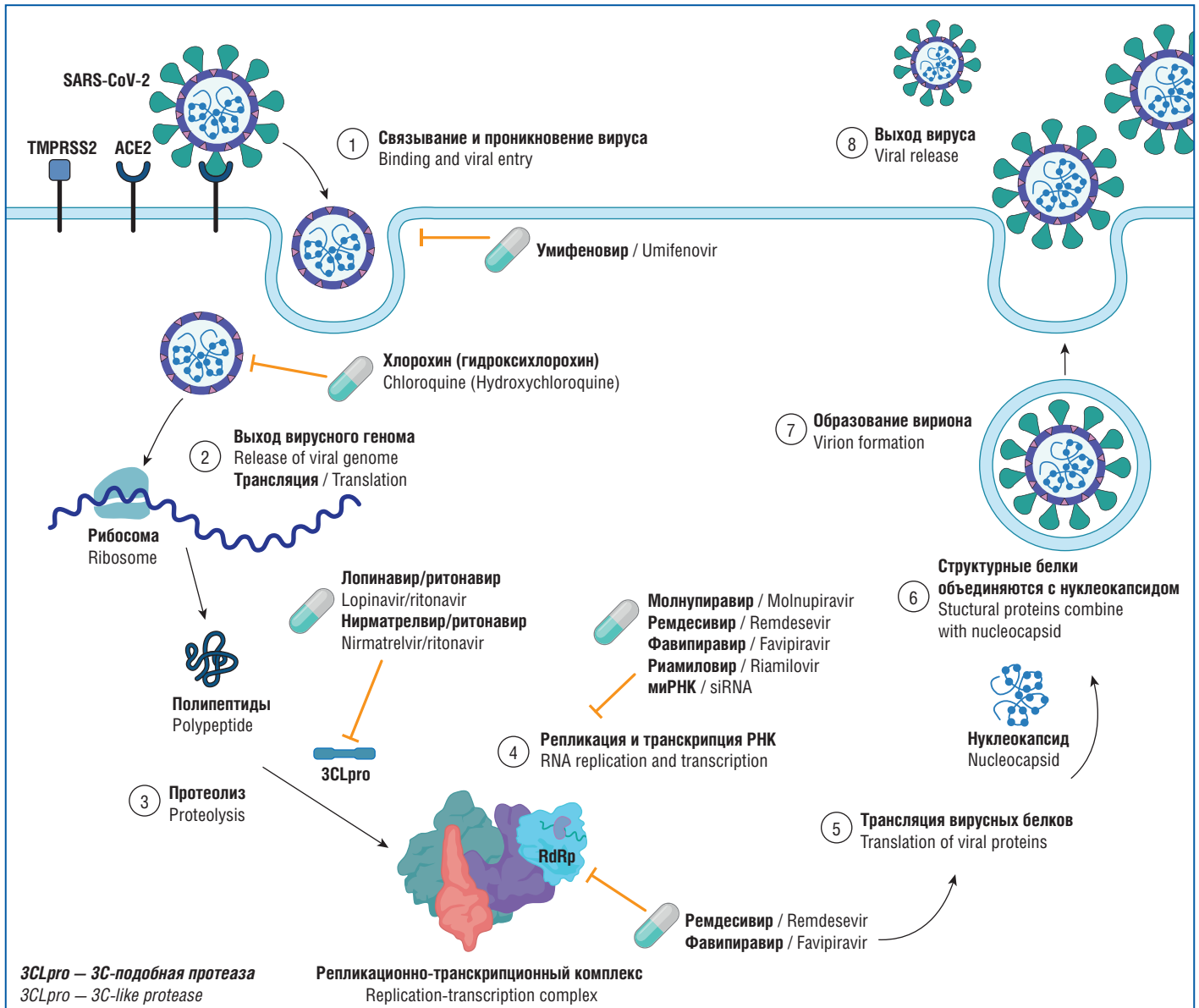


Рисунок. Этапы жизненного цикла вируса и точки приложения противовирусных препаратов (адаптировано из [7])
Figure. Stages of the viral life cycle and application points of antiviral drugs (adapted from [7])

что применение ингибитора гемагглютинаина вируса гриппа у взрослых с подтвержденным COVID-19 не влияет на течение самого заболевания, при этом отмечена безопасность применения, и чаще на 14-й день определяются отрицательные результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) [5]. В основе механизма действия — ингибирование слияния (препарат взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран). Учитывая, что данные проведенных исследований использования умифеновира у пациентов с COVID-19 ограничены, они не дают возможности однозначной трактовки практического применения препарата.

Назначение препарата, который воздействует на репликационно-транскрипционный комплекс, — фавипиравира (синтетический селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов) — у пациентов с COVID-19 показало неоднозначные результаты. Одновременное назначение фавипиравира и интерферона β_{1b} госпитализированным пациентам с COVID-19-ассоциированным поражением легких не показало различий

по сравнению с принимавшими гидроксихлорохин в клинических исходах [6], при этом отмечено, что последний был оценен как неэффективное лекарственное средство в терапии новой коронавирусной инфекции (ни в профилактике, ни в лечении)⁴. Фавипиравир в сочетании со стандартной терапией продемонстрировал более высокую эффективность у лиц младше 60 лет, у пациентов других возрастных групп не выявлено статистически значимой разницы [7]. При этом фавипиравир показал лучший эффект в сравнении с комбинацией лопинавир + ритонавир в лечении новой коронавирусной инфекции по времени элиминации вируса и времени восстановления рентгенологической картины легких [8]. Следует отметить, что комбинация лопинавир + ритонавир не подтвердила эффективность терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [9]. Таким образом, использование вышеуказанных препаратов требует дальнейших исследований.

Эффективность назначения другого препарата, ингибитора РНК-полимеразы SARS-CoV-2 ремдесивира, оценена в метаанализе, включавшем исходно 2634 рабо-

ты, однако только 6 отобраны для оценки. Установлено, что препарат снижает летальность и риск перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких, уменьшает длительность течения заболевания при сравнении со стандартной терапией [10]. Однако применение его возможно только внутривенно, что ограничивает возможность его использования в терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией в амбулаторных условиях [11].

Синтетическая миРНК (двухцепочечная) — это комбинированный препарат, обладающий противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2⁵. Назначение миРНК приводило к выраженному снижению титра вируса SARS-CoV-2 и уменьшению воспалительных изменений дыхательных путей в эксперименте [12]. В 2022 г. завершено клиническое исследование у пациентов с COVID-19. Результаты на момент написания статьи не опубликованы. В свободной продаже в настоящее время препарата нет, его применение возможно только в условиях стационара ингаляционно (через небулайзер). На сегодняшний день показанием к его применению является начальный период заболевания у пациентов с нетяжелым течением болезни [12].

Проведенный метаанализ, включавший в общей сложности данные 4241 пациента с нетяжелым течением COVID-19, продемонстрировал снижение риска госпитализаций или смерти на фоне применения молнупиравира и нирматрелвира/ритонавира (контрольная группа — плацебо) [13]. Молнупиравир — аналог нуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2. Нирматрелвир является ингибитором основной 3С-подобной протеазы (3CLpro) SARS-CoV-2, ингибирование которой препятствует вирусной репликации, а ритонавир выступает в качестве фармакокинетического усилителя, увеличивая плазменную концентрацию нирматрелвира. Однако назначение этих препаратов ограничивается тем, что изучение их эффективности проведено у невакцинированных пациентов.

Искусственные моноклональные антитела (МКА) — рекомбинантные МКА человека класса G1 — обладают противовирусным эффектом по отношению к возбудителю коронавирусной инфекции. Механизм их действия состоит в том, что они связываются с перекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка, блокируют связывание S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2, что, в свою очередь, ведет к блокированию инфицирования клеток и угнетению репликации вируса. Однокомпонентные и комбинированные препараты в Российской Федерации пока не зарегистрированы. Применение возможно только после прохождения врачебной комиссии и оформления разрешения [4]. Отмечается, что при назначении МКА отсутствует феномен «антителозависимого усиления инфекции». Их применение ограничено из-за возможности использования только в условиях стационара.

Представленные данные показывают, что в настоящее время имеются значительные трудности в выборе противовирусного препарата для лечения коронавирусной инфекции, особенно в амбулаторной практике. При этом на фармацевтическом рынке представлен эффективный противовирусный препарат широкого спектра действия — риамилловир, зарегистрированный в Российской Федерации с 2014 г. в качестве лекарственного средства для лечения гриппа. Проведенные клинические исследования доказали эффективность и безопасность риамилловира (Триазавирин®) в терапии ОРВИ негриппозной этиологии [14–18] и гриппа, в том числе в отношении многих эпидеми-

ческих штаммов вирусов гриппа типа А (H1N1, H3N2, H5N1, H5N2, H7N3, H9N2 и др.), типа В [19]. Риамилловир — противовирусный препарат, синтезированный в России, обладает широким спектром противовирусного действия. Кроме того, выявлено, что риамилловир обладает противовирусной активностью в отношении вируса клещевого энцефалита [20]. Проведенное в Китае рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19 разной степени тяжести (n=52) показало, что пациенты, получающие препарат риамилловир, в 2 раза чаще отмечали клиническое улучшение и сокращение времени до клинического улучшения по сравнению с группой плацебо. Риамилловир продемонстрировал потенциал для лечения COVID-19 благодаря противовирусному эффекту за счет уменьшения поражения жизненно важных органов и снижения потребности в терапевтической поддержке, а также хорошую переносимость и безопасность лечения. Однако в связи с отсутствием новых зараженных SARS-CoV-2 исследование было прекращено досрочно, что не позволило достигнуть требуемой статистической мощности. Тем не менее было установлено сокращение времени до лабораторной нормализации уровня нейтрофилов, лимфоцитов, С-реактивного белка, D-димера, трансаминаз и лактатдегидрогеназы [21]. По результатам проведенных исследований препарат Триазавирин® внесен в Методические указания по использованию фармакологических средств при лечении коронавирусной инфекции (COVID-19) под редакцией академика Яна Баофэна (Китайская Народная Республика). Исследование, проведенное при участии 214 пациентов со среднетяжелой формой заболевания COVID-19, получавших риамилловир, продемонстрировало, что на фоне терапии риамилловиром клиническое улучшение в среднем наступало через 6–7 дней, а в трети случаев к 4-му дню отмечена нормализация температуры [22]. У 63% пациентов к 10–11-му дню терапии отмечена элиминация SARS-CoV-2 (подтвержденная отрицательным результатом ПЦР на 10–11-й день и двукратным отрицательным результатом на 14–19-й день лечения). Выявлена положительная динамика по разрешению воспалительного процесса в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК): к 19-му дню у 10% не обнаружили выявленных ранее признаков поражения легких или его прогрессирования. По данным КТ ОГК через 1–2 мес. после выписки число пациентов с отсутствием признаков поражения возросло до 27%. В результате лечения у пациентов зафиксировано достоверное снижение уровня С-реактивного белка. В процессе наблюдения значимых нежелательных явлений не зафиксировано [22].

В рамках постановления Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 в августе — декабре 2020 г. проведены рандомизированные открытые исследования по изучению эффективности и безопасности как лечебного, так и профилактического применения препарата Триазавирин® на базе МАУ «Городская клиническая больница № 14» (г. Екатеринбург). Так, при применении данного препарата в качестве монотерапии при лечении пациентов с COVID-19, по субъективной оценке лечащих врачей, 95,84% пациентов были здоровы к 4-му врачебному визиту (12-й день наблюдений). Отсутствие нежелательных явлений в процессе лечения больных COVID-19 позволяет говорить о хорошей переносимости данного препарата [23].

Исследование профилактической эффективности и безопасности у 113 лиц, постоянно контактировавших с больны-

ми COVID-19 (контакты 1-го уровня), принимавших препарат Триазавирин® по 1 капсуле 250 мг в день в течение 20 дней, показало 97,35% эффективность профилактического приема препарата (методом ПЦР не выявлен возбудитель COVID-19). В процессе исследования не зарегистрировано значимых нежелательных явлений и побочных реакций, в том числе в виде изменения лабораторных показателей или результатов ЭКГ на фоне применения препарата в течение 20 дней [24].

На основании опубликованных результатов клинических исследований и наблюдений, а также собственного практического опыта ведения более 4000 пациентов с диагнозом COVID-19 разной степени тяжести за период пандемии COVID-19 начиная с 2020 г. на базе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России и медицинских учреждений АО «Группа компаний «МедСи», разработан и активно применяется ступенчатый алгоритм лечения пациентов с COVID-19, в котором Триазавирин® используется как противовирусный компонент [2]. Имеющиеся клинические данные позволили включить препарат в Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы [25].

Важно отметить, что препарат Триазавирин® в терапии различных вирусных инфекций успешно применяли не только ведущие учреждения гражданского здравоохранения, но и военные госпитали. Так, он продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность в рамках ретроспективного сравнительного исследования клинической эффективности и безопасности применения препаратов прямого противовирусного действия (Триазавирин®, рибавирин, умифеновир) в лечении пациентов с COVID-19 средней тяжести в условиях инфекционного стационара клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) [26]. Материалом исследования были истории болезни 108 пациентов с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести. В результате выявлены статистически значимое снижение длительности лихорадки, кашля, аносмии и более быстрая элиминация вируса из организма в группе пациентов, получавших Триазавирин®. На фоне приема данного препарата также наблюдали снижение уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови и нормальные показатели печеночных ферментов на протяжении лечения в отличие от группы пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию (рибавирин + умифеновир). Нежелательных явлений при использовании препарата не выявлено. Важно отметить, что у пациентов, получавших Триазавирин®, клиническое улучшение наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения, равно как и более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам МАНК-теста также наблюдалась в группе получавших Триазавирин®. По итогам проведенных исследований и практического опыта лечения новой коронавирусной инфекции [26–28] препарат Триазавирин® включен в Стандарт диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации в качестве этиотропного препарата выбора.

Широкий спектр противовирусной активности (универсальность) риамилвира в отношении различных РНК-со-

державших вирусов (грипп, ОРВИ, новая коронавирусная инфекция и др.) позволяет оперативно начать лечение, не дожидаясь результатов экспресс-тестирования, а также сделать терапию эффективной даже при сомнениях в диагнозе и отсутствии возможности тестирования.

Учитывая перспективность применения препарата риамилвир, активно проводятся его исследования. В настоящее время готовятся к публикации результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого многоцентрового клинического исследования, проведенного на базе 11 аккредитованных клинических центров, включая ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и др. Цель исследования: оценка эффективности и безопасности противовирусного препарата Триазавирин® у пациентов с легкой формой COVID-19 (n=180), которые принимали препарат по схеме: 1 капсула 250 мг 5 р/сут на протяжении 10 дней⁶. Проведено также рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое клиническое исследование применения препарата Триазавирин® в профилактике SARS-CoV-2-инфекции у взрослых, контактировавших в домашних условиях с лицом с симптоматическими проявлениями подтвержденной SARS-CoV-2-инфекции (прием по 1 капсуле (250 мг) 1 р/сут на протяжении 10 дней 750 взрослыми пациентами с отрицательной ПЦР на SARS-CoV-2)⁷. Результаты исследования также готовятся к публикации.

По результатам проведенных клинических исследований Минздрав России расширил показания к применению лекарственного препарата Триазавирин® — препарат разрешен к применению в составе комплексной терапии гриппа и других ОРВИ у взрослых пациентов, а также для профилактики SARS-CoV-2-инфекции у взрослых, совместно проживающих с лицом с симптоматическими проявлениями подтвержденного COVID-19.

В настоящее время зафиксирована отчетливая динамика снижения заболеваемости COVID-19, но сохраняется необходимость в поиске эффективных и безопасных противовирусных препаратов отечественных производителей как для профилактики, так и для элиминации возбудителя из организма. Предложено несколько препаратов этиотропной терапии коронавирусной инфекции, воздействующих на репликационно-транскрипционный комплекс, таких как фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, риамилвир. При этом установлено, что риамилвир может быть использован как для лечения, так и для профилактики ОРВИ и COVID-19 с хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности. Это особенно важно при высокой склонности вируса SARS-CoV-2 к образованию новых рекомбинантных штаммов [26] и в условиях, когда нельзя исключить повторных волн роста заболеваемости. ▲

Литература / References

- Jevšnik, M., Uršič, T., Žigon, N. et al. Coronavirus infections in hospitalized pediatric patients with acute respiratory tract disease. *BMC Infect Dis.* 2012;12:365. DOI: 10.1186/1471-2334-12-365.
- Зыков К.А., Синицын Е.А., Рвачева А.В. и др. Обоснование нового алгоритма амбулаторной лекарственной терапии пациентов с COVID-19, основанного на принципе множественных воздействий. Антибиотики и химиотерапия. 2021;66(3–4):49–61. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.

⁶ Государственный реестр разрешений на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения России, 2023 г., обновлено на 15 ноября 2023 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=8622c3a2-ea0a-4abd-a6b3-1af6d0e7721e&CIPermGUID=3183e79e-c971-42a9-b772-c3acab2b31fc> (дата обращения: 15.11.2023).

⁷ Государственный реестр разрешений на проведение клинических исследований Министерства здравоохранения России, 2023 г., обновлено на 15 ноября 2023 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=46d414e2-9ef4-4a4b-88e3-72cf708994bd&CIPermGUID=4b4f214d-2565-49dd-ae8f-024124596261> (дата обращения: 15.11.2023).

- [Zykov K.A., Sinitsyn E.A., Rvacheva A.V. et al. Substantiation of a new algorithm for outpatient drug therapy of patients with COVID-19 based on the principle of multiple exposures. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2021;66(3-4):49–61 (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-49-61.
3. Schulz T.F., Falke D. Antivirale Chemotherapie. In: Suerbaum S., Hahn H., Burchard G.D. et al., eds. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-642-24167-3_108.
4. Ong C.W., Migliori G.B., Raviglione M. et al. Epidemic and pandemic viral infections: Impact on tuberculosis and the lung: A consensus by the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid), Global Tuberculosis Network (GTN), and members of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group for Mycobacterial Infections (ESGMYC). *Eur Respir J*. 2020;56(4):2001727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2020.
5. Huang D., Yu H., Wang T. et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):481–490. DOI: 10.1002/jmv.26256.
6. Khamis F., Al Naabi H., Al Lawati A. et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2021;102:538–543. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.008.
7. Shah P.L., Orton C.M., Grinsztejn B. et al.; PIONEER trial group. Favipiravir in patients hospitalised with COVID-19 (PIONEER trial): A multicentre, open-label, phase 3, randomized controlled trial of early intervention versus standard care. *Lancet Respir Med*. 2022;S2213-2600(22)00412-X. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00412-X.
8. Coomes E.A., Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):2013–2014. DOI: 10.1093/jac/dkaa171.
9. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
10. Beckerman R., Gori A., Jayakumar S. et al. Remdesivir for the treatment of patients hospitalized with COVID-19 receiving supplemental oxygen: A targeted literature review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):9622. DOI: 10.1038/s41598-022-13680-6.
11. Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С. и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.; 2020.
- [Antsiferov M.B., Aronov L.S., Belevsky A.S. et al. Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) who are on inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Khripun A.I., ed. Moscow; 2020 (in Russ.).]
12. Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I. et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021;76(9):2840–2854. DOI: 10.1111/all.14850.
13. Lai C.C., Wang Y.H., Chen K.H. et al. The clinical efficacy and safety of anti-viral agents for non-hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Viruses*. 2022;14(8):1706. DOI: 10.3390/v14081706.
14. Тихонова Е.П., Кузмина Т.Ю., Андропова Н.В. и др. Изучение эффективности противовирусных препаратов (умифеновира, триазавирина) в отношении острых респираторных вирусных инфекций. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):215–223. DOI: 10.17816/KMJ2018-215.
- [Tikhonova E.P., Kuzmina T.Y., Andronova N.V. et al. Study of effectiveness of antiviral drugs (umifenovir, triazavirin) against acute respiratory viral infections. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(2):215–223 (in Russ.).] DOI: 10.17816/KMJ2018-215.
15. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии*. 2012;57(6):9–12.
- [Kiselev O.I., Deyeva E.G., Melnicova T.I., Kozeletskaia K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L. et al. A new antiviral drug triazavirin: results of phase II clinical trial. *Problems of Virology*. 2012;57(6):9–12 (in Russ.).]
16. Вереvshchikov В.К., Шемякина Е.К., Сабитов А.У., Бацкалевич Н.А. Современная этиотропная терапия гриппа и ОРВИ у взрослых больных с отягощенной преморбидной патологией. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(7–8):47–50.
- [Verevshchikov V.K., Shemyakina E.K., Sabitov A.U., Batskalevich N.A. Modern Etiotropic Therapy of Influenza and ARVI in Adult Patients with Premorbid Pathology. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(7–8):47–50 (in Russ.).]
17. Токин И.И., Зубкова Т.Г., Дроздова Ю.В., Лиознов Д.А. Опыт этиотропной терапии ОРВИ отечественным противовирусным препаратом. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):13–17. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-1.
- [Tokin I.I., Zubkova T.G., Drozdova Y.V., Lioznov D.A. Experience of etiotropic therapy of acute respiratory viral infection with domestic antiviral drug. *Infectious Diseases*. 2019;17(4):13–17 (in Russ.).] DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-13-1.
18. Касьяненко К.В., Львов Н.И., Мальцев О.В., Жданов К.В. Нуклеозидные аналоги в терапии гриппа: история и опыт. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):20–26. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26.
- [Kasyanenko K.V., Lvov N.I., Maltsev O.V., Zhdanov K.V. nucleoside analogues for the treatment of influenza: history and experience. *Journal Infectology*. 2019;11(3):20–26 (in Russ.).] DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-3-20-26.
19. Rusinov V.L., Sapozhnikova I.M., Ulomskii E.N. et al. Nucleophilic substitution of nitro group in nitrotriazolotriazines as a model of potential interaction with cysteine-containing proteins. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2015;51(3):275–280. DOI: 10.1007/s10593-015-1695-4.
20. Чулахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н. и др. Способ получения натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-c]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата, обладающей противовирусной активностью. Патент RU2343154C2. Опубл. 10.01.2009.
- [Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Ulomskij E.N. et al. 2-Methylthio-6-nitro-1,2,4-triazolo[5,1-c]-1,2,4-triazine-7(4H)-one sodium salt hydrate possessing antiviral activity. Patent RU2343154C2. Published 01.10.2009 (in Russ.).]
21. Wu X., Yu K., Wang Y. et al. Efficacy and safety of triazavirin. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1185–1191. DOI: 10.1016/j.eng.2020.08.011.
22. Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С. и др. Практический опыт применения препарата риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7–8):27–30. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30.
- [Sabitov A.U., Belousov V.V., Odin A.S. et al. Practical experience of using the drug Riamilovir in the treatment of patients with COVID-19 of moderate severity. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2020;65(7–8):27–30 (in Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30.
23. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Эффективность и безопасность применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021;66(1-2):35–37. DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37.
- [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.U. The Efficacy and Safety of Riamilovir in the Treatment of Patients with COVID-19. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2021;66(1-2):35–37 (in Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-33-37.
24. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). *Терапевтический архив*. 2021;93(4):435–439. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751.
- [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Yu. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2021;93(4):435–439 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200751.
25. Анциферов М.Б., Аронов Л.С., Белевский А.С. и др. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы. Под ред. А.И. Хрипуна. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
- [Antsiferov M.B., Aronov L.S., Belevsky A.S. and others. Clinical protocol for the treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19) undergoing inpatient treatment in medical organizations of the state healthcare system of the city of Moscow. Khripun A.I., ed. M.: State Budgetary Institution "NIOZMM DZM"; 2020 (in Russ.).]
26. Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В. и др. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1171–1176. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920.
- [Maltsev O.V., Kasyanenko K.V., Kozlov K.V. et al. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2022;94(10):1171–1176 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920.
27. Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(11-12):16–21.
- [Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V. et al. Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(11-12):16–21 (in Russ.).] DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21.
28. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В. и др. Оценка эффективности риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):292–296. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719.
- [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V. et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh.)*. 2021;93(3):290–294 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ларченко Юлия Александровна — заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ», 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17; старший лаборант кафедры факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Агапова Ольга Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Марьин Герман Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0003-2179-8421.

Вахрушкина Ольга Евгеньевна — к.м.н., врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ»; 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17.

Кухаренок Мария Вячеславовна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ»; 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17.

Нистор Светлана Юрьевна — врач функциональной диагностики пульмонологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. Е.О. Мухина ДЗМ»; 111399, Россия, г. Москва, Федеративный пр-т, д. 17.

Гусева Татьяна Федоровна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Медведева Евгения Александровна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

Зыков Кирилл Алексеевич — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый б-р, д. 28; заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

Контактная информация: Агапова Ольга Юрьевна, e-mail: o.yu.agapova@ya.ru.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила: 05.09.2023.

Поступила после рецензирования: 28.09.2023.

Принята в печать: 23.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya A. Larchenko — Head of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation; senior laboratory assistant of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Olga Yu. Agapova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

German G. Mar'in — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Epidemiology, RUDN University; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2179-8421.

Olga E. Vakhrushkina — C. Sc. (Med.), pulmonologist of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation.

Mariya V. Kukharenek — pulmonologist of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation.

Svetlana Yu. Nistor — functional diagnostics doctor of the Department of Pulmonology, E.O. Mukhin City Clinical Hospital; 17, Federativnyy av., Moscow, 111399, Russian Federation.

Tatyana F. Guseva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Evgeniya A. Medvedeva — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

Kirill A. Zykov — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor of the RAS, Deputy Director for Scientific and Innovative Work, Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovyy blvd., Moscow, 115682, Russian Federation; Head of the Department of the of the Faculty Therapy and Occupational Diseases of the N.A. Semashko Scientific Educational Institution of Clinical Medicine; A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3385-2632.

Contact information: Olga Yu. Agapova, e-mail: o.yu.agapova@ya.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 05.09.2023.

Revised 28.09.2023.

Accepted 23.10.2023.

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-9

Листерийный менингоэнцефалит: особенности течения и диагностики (клиническое наблюдение)

З.Г. Тагирова¹, М.В. Нагибина², В.В. Макашова¹, Ж.Б. Понежева¹, С.В. Шабалина¹,
Л.Ц. Митрикова²

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема листериоза многие годы привлекает внимание врачей и научных работников: совершенствуются методы типизации возбудителя (*Listeria monocytogenes*), а также диагностики и профилактики заболевания, проводится мониторинг возникновения новых очагов болезни. Однако, несмотря на совершенствование методов диагностики, у клиницистов могут возникать трудности в выявлении листериоза, отчасти объяснимые недостаточной настороженностью в отношении этого заболевания врачей непрофильных стационаров, в особенности, как это наблюдалось, в период пандемии COVID-19. Авторами представлено клиническое наблюдение нейрوليшерииоза (лишерийного менингоэнцефалита) у пациентки 54 лет, перенесшей COVID-19 тяжелого течения, в лечении которого применялась иммуносупрессивная терапия с использованием глюкокортикоидов и биологических средств. Показана целесообразность обследования на листериоз при нетипичном течении бактериальных гнойных менингитов и нехарактерных изменениях в спинномозговой жидкости, а также у больных с иммуносупрессией вследствие применения иммунодепрессивной терапии или с наличием сопутствующих заболеваний. Данное клиническое наблюдение обращает внимание врачей различных специальностей на важность настороженности в отношении листериоза при проведении дифференциальной диагностики менингитов и менингоэнцефалитов различной этиологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: листериоз, *Listeria monocytogenes*, дифференциальная диагностика, бактериальный гнойный менингит, нейрوليшерииоз, листериозный менингоэнцефалит, COVID-19, иммуносупрессивная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тагирова З.Г., Нагибина М.В., Макашова В.В., Понежева Ж.Б., Шабалина С.В., Митрикова Л.Ц. Листерийный менингоэнцефалит: особенности течения и диагностики (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(11):766–770. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-9.

Listeria meningoenkephalitis: specifics of its course and diagnosis (case report)

Z.G. Tagirova¹, M.V. Nagibina², V.V. Makashova¹, Zh.B. Ponezheva¹, S.V. Shabalina¹,
L.Ts. Mitrikova²

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Listeriosis has drawn the attention of doctors and scientists for many years as methods for typing the pathogen (*Listeria monocytogenes*), diagnosing and preventing the disease are being improved, and the emergence of new foci is being monitored. However, despite the improvement of diagnostic tools, clinicians still face difficulties in identifying listeriosis, partly due to the lack of awareness of this disease among noncore doctors, particularly during the COVID-19 pandemic. The authors describe a 54-year-old woman with severe neurolisteriosis (*Listeria meningoenkephalitis*) after severe COVID-19 infection treated with immunosuppressants (steroids and biological agents). examination for listeriosis is reasonable in patients with an atypical course of bacterial meningitis, untypical abnormalities in the cerebrospinal fluid, and immunocompromised patients who receive immunosuppressants or comorbid patients. This case report highlights the importance of listeriosis awareness for the differential diagnosis of meningitis and meningoencephalitis of various etiologies.

KEYWORDS: listeriosis, *Listeria monocytogenes*, differential diagnosis, bacterial meningitis, neurolisteriosis, listeriosis meningoencephalitis, COVID-19, immunosuppressive therapy.

FOR CITATION: Tagirova Z.G., Nagibina M.V., Makashova V.V., Ponezheva Zh.B., Shabalina S.V., Mitrikova L.Ts. *Listeria meningoenkephalitis: specifics of its course and diagnosis (case report)*. Russian Medical Inquiry. 2023;7(11):766–770 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-11-9.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема листериоза продолжает привлекать внимание практикующих врачей и исследователей. Совершенствуются методы диагностики болезни, типизации возбудителя. Принимаются меры по профилактике заболевания:

утверждены ГОСТы и другие документы, регламентирующие работу медицинских и ветеринарных специалистов, проводится постоянный мониторинг возникновения новых очагов болезни и ее распространения в разных странах, в том числе и в России.

История изучения листериозной инфекции насчитывает более 100 лет [1]. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы [2, 3] свидетельствует о том, что в настоящее время отсутствует единое мнение о патоморфогенезе, клинических формах и причинах развития болезни, учитывая, что до 25% в популяции являются носителями листерий. В значительной степени это связано с многообразием клинических проявлений листериоза, которые зависят от пути проникновения микроба в организм человека, реакции иммунной системы и целого ряда других сопутствующих факторов (возраст, пол, наличие онкологических заболеваний, сахарного диабета, ВИЧ-инфекции и СПИДа, хронического гепатита, цирроза печени, нефрита, сердечной недостаточности и др.).

Приводим клиническое наблюдение нейрوليستيرоза (листериозного менингоэнцефалита, ЛМЭ), демонстрирующее трудности, которые возникли у клиницистов при диагностике листериоза в связи с недостаточной настороженностью в отношении этого заболевания врачей непрофильных стационаров, в особенности, как это наблюдалось, в период пандемии COVID-19. Было получено информированное согласие пациентки на публикацию клинического наблюдения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Т., 54 года, находилась на лечении в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ с диагнозом ЛМЭ тяжелого течения с 08.02.2022 по 04.03.2022 (24 койко-дня). Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II стадии 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3.

Жалобы при поступлении: на головную боль, тошноту, рвоту до 2–3 раз в сутки, общую слабость, повышение температуры до 38,2 °С, шаткость походки, снижение силы слева в верхней и нижней конечностях, послабление стула до 2 раз в сутки, эпизодическое повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст.

Анамнез заболевания: пациентка с 10.11.2021 по 28.11.2021 находилась в Университетской клинической больнице № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по поводу COVID-19, осложненного двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения (КТ-3, 75%). В связи с развитием дыхательной недостаточности (SpO₂ 82%) пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, находилась на искусственной вентиляции легких. Лечение проводили согласно Временным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19¹ с назначением следующих лекарственных средств: фавипиравир, цефтриаксон, ривароксабан, дексаметазон. С целью купирования «цитокинового шторма» применялась биологическая терапия [4]: тофацитиниб 20 мг/сут (с 15.11.2021 по 19.11.2021), олокизумаб 160 мг/мл — 0,4 мл п/к (19.11.2021) — с положительным эффектом по данным выписки: состояние стабилизировалось, больная была переведена на самостоятельное дыхание. С 22.11.2021 отмечала боль в животе и послабление стула до трех раз в сутки, что связали с применением антибактериальной терапии (цефтриаксон 4 г/сут). На фоне проводимой терапии с 24.11.2021 отмечалась положительная динамика — уменьшение выраженности болей в животе, нормализация стула.

28.11.2021 больная была обнаружена в палате без сознания и с подозрением на ОНМК направлена в ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ». Диагноз ОНМК был исключен после проведения МРТ головного мозга. Заключение согласно МРТ: глиома (?), воспалительный характер изменений маловероятен.

На проводимой терапии постепенно состояние стабилизировалось, и 15.12.2021 пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии, рекомендована консультация нейрохирурга и повтор МРТ головного мозга через 3 мес.

С января 2022 г. пациентка стала отмечать частую головную боль, преимущественно в затылочной области, тошноту, периодическую рвоту, повышение температуры до 37,7 °С, дестабилизацию АД до 160/100 мм рт. ст. За медицинской помощью не обращалась, лечилась дома. Самостоятельно принимала НПВП, антигипертензивные препараты — без эффекта. В связи с сохраняющейся симптоматикой была доставлена скорой медицинской помощью в НКЦ № 2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» и госпитализирована в неврологическое отделение. 11.01.2022 проведена МРТ головного мозга, с исследованием супра- и инфратенториальных структур в трех плоскостях. Заключение: мультифокальное супра- и инфратенториальное поражение головного мозга.

Проводимое лечение — без эффекта, при повторной МРТ головного мозга 04.02.2022: отрицательная динамика с увеличением количества очагов в веществе головного мозга и изменение характера контрастирования с кольцевидного на гомогенный, признаки диссеминации в веществе головного мозга. В связи с сохраняющейся температурой до 38,3 °С, головной болью, тошнотой и периодической рвотой дистанционно консультирована инфекционистом: рекомендовано исследование спинномозговой жидкости (СМЖ), в которой выявлены значительные отклонения от нормы: цитоз 158 кл/мкл, белок 1,7 г/л, глюкоза 1,65 ммоль/л, лимфоциты 92%, нейтрофилы 6%, моноциты 2%. При исследовании СМЖ методом ПЦР и в посевах получена культура *Listeria monocytogenes*. В связи с выявлением ЛМЭ была переведена для дальнейшего лечения в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ.

Анамнез жизни: длительно страдает гипертонической болезнью, на «Д» учете не состоит, лечение не проводит, при повышении АД принимает капотен. Замужем, имеет одного ребенка. В семье все здоровы.

Эпидемиологический анамнез: употребляла некипяченое молоко, купленное у фермера, в остальном — без особенностей.

Объективные данные: при поступлении (08.02.2022) в ИКБ № 2 состояние средней тяжести. В сознании, контактна, адекватна. Температура 37,6 °С. Кожные покровы обычной окраски, рубец на месте бывшей трахеостомы без признаков воспаления. Слизистые оболочки без особенностей. Выявлен нистагм. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Отечность стоп и нижней трети голени с обеих сторон. В легких дыхание проводится, хрипов нет. Частота дыхания 17 в 1 мин, частота сердечных сокращений 92 в 1 мин, АД 130/75 мм рт. ст., SpO₂ 98%. Тоны сердца приглушены. Выслушивается слабый систолический шум во II и III межреберьях слева и справа. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Отмечается сниже-

¹ Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13.1 (09.11.2021). (Электронный ресурс.) URL: <https://medvestnik.ru/content/documents/13-1-ot-09-11-2021.html> (дата обращения: 22.08.2023).

ние силы в левой руке и ноге. Ригидность мышц затылка умеренно выражена.

Экспресс-исследование мазков из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2 от 08.02.2022: вирус не обнаружен; ПЦР бронхо-альвеолярного лаважа: SARS-CoV-2 не обнаружен.

УЗИ органов брюшной полости от 10.03.2021: увеличение и умеренные диффузные изменения в паренхиме печени. Диффузные изменения в паренхиме поджелудочной железы.

Посев крови на листерии от 08.03.2022: рост *L. monocytogenes*. Посев СМЖ от 08.02.2022: рост *L. monocytogenes*. ПЦР СМЖ от 08.02.2022: выявлена ДНК *L. monocytogenes*. Результаты лабораторных исследований суммарно отражены в таблицах 1 и 2. При динамическом исследовании крови выявлен незначительный лейкоцитоз, при динамическом биохимическом исследовании крови выявлено значительное повышение уровня С-реактивного белка, фибриногена, повышение активности ферментов АЛТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (см. табл. 1), что свидетельствовало о генерализованной воспалительной реакции. Учитывая

клинико-anamнестические и лабораторные данные, поставлен клинический диагноз: ЛМЭ, тяжелое течение.

При динамическом исследовании СМЖ (см. табл. 2) выявлено длительное волнообразное умеренное увеличение цитоза, смешанного или лимфоцитарного характера, лактата и существенное повышение содержания белка, что указывает на развитие ЛМЭ.

Посев и ПЦР СМЖ от 15.02.2022 после проведенной терапии: ДНК листерии не обнаружены.

Лечение ЛМЭ проводили согласно Федеральным рекомендациям (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов². Проведенное лечение: ванкомицин 1 г 2 р/сут внутривенно № 20, меропенем 2 г 3 р/сут № 20, флуконазол 200 мг внутривенно № 10, метронидазол 500 мг 3 р/сут внутрь № 5, дезинтоксикационная инфузионная терапия, этилметилгидроксипиридина сукцинат, витамины группы В, комбинированный пробиотик, симптоматическая терапия.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: достигнута стойкая нормотермия, головная боль и нистагм регрессировали, головокружение уменьшилось (на-

Таблица 1. Динамика параметров общего и биохимического анализа крови пациентки Т.

Table 1. Changes in the parameters of complete blood count and blood biochemistry of patient T.

Показатель Parameters	Референтные значения Reference values	Дата / Date				
		08.02.2022	12.02.2022	20.02.2022	27.02.2022	04.03.2022
Общий анализ крови / Complete blood count						
Гемоглобин, г/л / Hb, g/l	117-160	131	132	128	125	132
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ / RBC, $\times 10^{12}/л$	3,9-5,6	4,13	4,39	4,19	4,13	4,2
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ / WBC, $\times 10^9/л$	4,0-9,0	10,9	12,4	7,6	10,2	8,6
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	0-5	2,2	1,7	7	9	5,7
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	18-40	37,3	31	39	48	34
Моноциты, % / Monocytes, %	2-9	6	9,5	7,2	9,1	8,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ / PLT, $\times 10^9/л$	150-400	258	285	242	266	230
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	2-15	30	-	-	-	8
Биохимический анализ крови / Blood biochemistry						
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	64-83	61,7	52	56,3	53,5	57
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol}/л$	3,5-21,0	7,3	8,3	9	8,1	8,6
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol}/л$	62-106	69,5	59,6	79	61,8	73
АЛТ, Ед/л / ALAT, U/l	до 41	45,5	58	39	38	28,8
АСТ, Ед/л / ASAT, U/l	до 37	21,9	45	25	29,5	21
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	4,1-6,1	5,4	5,8	5,2	2,2	2,7
ЛДГ, Ед/л / LDH, U/l	135-225	359	410	466	278	244
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	0-5	86,6	120	19,8	5,9	5
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	2-4	9,4	16,8	3,57	8,1	4,7

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок.

Note. ESR, erythrocyte sedimentation rate; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein.

² Федеральные рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению бактериальных гнойных менингитов у детей. (Электронный ресурс.) URL: [chrome-extension://efaidnbmnmbpajpcgcglefindmkaj/https://ulgb3.ru/doc/211218_10-49.pdf](https://ulgb3.ru/doc/211218_10-49.pdf) (дата обращения: 22.08.2023).

Таблица 2. Динамика показателей СМЖ пациентки Т.
Table 2. Changes in cerebrospinal fluid parameters of patient T.

Показатель Parameters	Референтные значения Reference values	Дата / Date			
		08.02.2022	15.02.2022	25.02.2022	02.03.2022
Цитоз, кл. мкл / Cytosis, cells/ μ l	2-10	241	161	193	110
Нейтрофилы/лимфоциты, % Neutrophils/lymphocytes, %	3-5/95-97	35/65	1/94, 5 моноциты 1/94, 5 monocytes	1/94, 5 моноциты 1/94, 5 monocytes	0/92, 8 моноциты 0/92, 8 monocytes
Белок, г/л / Protein, g/l	0,1-0,3	2,9	1,99	0,97	0,56
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	2,2-3,3	1	1,2	1,7	1,8
Лактат, ммоль/л / Lactate, mmol/l	1,1-2,8	10,25	8,46	2,8	2,1

блюдалось только при смене положения тела), дискомфорт в животе отсутствует, движения в верхней и нижней конечностях слева стали активнее.

Выписалась из ГБУЗ ИКБ № 2 04.03.2022 в удовлетворительном состоянии: число дыхательных движений 18 в 1 мин, SpO₂ 97%, АД 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 72 в 1 мин, стул, диурез в норме. Учитывая сохранение умеренной неврологической симптоматики (слабость в конечностях слева и сохраняющееся ортостатическое головокружение), рекомендовано наблюдение неврологом по месту жительства, контроль МРТ головного мозга через месяц.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина течения заболевания, изменения в СМЖ, как у данной пациентки, в большей степени характерны для бактериальных гнойных менингитов (БГМ) листериозной этиологии [5–7]. Для ЛМЭ характерно раннее вовлечение в процесс вещества и желудочков мозга. Тяжелое течение и высокая летальность ЛМЭ обусловлены отсутствием специфичности в клинической картине болезни, что затрудняет своевременную диагностику и лечение, а также внутриклеточным персистирующим возбудителем заболевания и его частой резистентностью к антибиотикам.

Целесообразно обследование на листериоз при нетипичном течении БГМ и нехарактерных изменениях в СМЖ, а также у больных с иммуносупрессией вследствие применения иммуносупрессивной терапии (биологической в том числе) или наличия сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, онкология и др.).

Анализ течения болезни показал, что у пациентки среднего возраста без какой-либо значимой сопутствующей патологии COVID-19 применение иммунодепрессивных лекарственных средств (тофацитиниб, олокизумаб в сочетании с дексаметазоном) могут рассматриваться как причины снижения иммунитета, что, вероятно, может способствовать развитию листериоза как при заражении, так и при аутоинфекции. При этом в данном наблюдении диагностика ЛМЭ представляла определенные трудности ввиду отсутствия специфических клинических проявлений. Симптомы нейрوليциоза могут быть ошибочно расценены врачами как long-COVID [8, 9]. Несмотря на тяжелое течение, прогноз заболевания у пациентов среднего возраста без сопутствующей патологии более благоприятный, чем у больных старшей возрастной группы с сопутствующей патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудности в диагностике листериоза и обращает внимание практикующих врачей — терапевтов, неврологов и инфекционистов — на важность настороженности в отношении листериоза при дифференциальной диагностике менингитов и менингоэнцефалитов. Наличие у пациентов молодого и среднего возраста клинических проявлений поражения центральной нервной системы на фоне интоксикационного синдрома, а также наличие в анамнезе хронических заболеваний (ВИЧ-инфекция, СПИД, онкологические заболевания, цирроз печени и др.) с применением иммуносупрессивной терапии требует исследования СМЖ, в том числе на *L. monocytogenes*, бактериологическим методом с обязательным определением чувствительности к антибиотикам и ПЦР. Своевременная диагностика и адекватная терапия способствуют улучшению качества медицинской помощи и прогноза заболевания.

Литература / References

- Ибрагимова М.А. Современные аспекты листериозной инфекции (обзор литературы). Вестник АГИУВ. 2016;1:84–91. [Ibragimova M.A. Modern aspects of listeriosis infection (literature review). Vestnik AGIUV. 2016;1:84–91 (in Russ.).]
- Бакулов И.А., Васильев Д.А., Ковалева Н.Е. и др. Листерии и листериоз. Монография. 2-е изд., испр. и доп. Ульяновск: НИИЦМиБ; 2016. [Bakulov I.A., Vasiliev D.A., Kovaleva N.E. and others. Listeria and listeriosis. Monograph. 2nd ed., rev. and additional. Ulyanovsk: NIITsMiB; 2016 (in Russ.).]
- Zenewicz L.A., Shen H. Innate and adaptive immune responses to *Listeria monocytogenes*: a short overview. Microbes Infect. 2007;9(10):1208–1215. DOI: 10.1016/j.micinf.2007.05.008.
- Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Горенков Д.В. и др. Эффективность применения препаратов на основе иммуноглобулинов плазмы и моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19. Иммунология. 2022;43(5):485–503. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-5-485-503. [Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Gorenkov D.V. et al. The efficacy of medicinal products based on plasma immunoglobulins and monoclonal antibodies for the treatment and prevention of COVID-19. Immunologiya. 2022;43(5):485–503 (in Russ.).]
- Нагибина М.В., Венгерова Ю.Я., Тишкевич О.А. и др. Листерии центральной нервной системы. Терапевтический архив. 2019;91(11):43–49. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000360. [Nagibina M.V., Vengerova Yu.Ya., Tishkevich O.A. et al. Listeriosis of the Central nervous system. Therapeutic Archive. 2019;91(11):43–49. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000360 (in Russ.).]
- Ермак Т.Н., Кожевникова Г.М. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика: рецензия. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003;5(5):64.

[Ermak T.N., Kozhevnikova G.M. Listeria: role in human infectious pathology and laboratory diagnostics: review Epidemiology and infectious diseases=Modern Medical Journal. 2003;5:64 (in Russ.)].
7. Duranti A., Sabbatucci M., Blasi G. et al. A severe outbreak of listeriosis in central Italy with a rare pulsotype associated with processed pork products. J Med Microbiol. 2018;67(9):1351–1360. DOI: 10.1099/jmm.0.000785.
8. Tsuchiya A., Terai S. Listeria Meningitis during Infliximab-based Treatment for Ulcerative Colitis. Intern Med. 2018;57(17):2603. DOI: 10.2169/internalmedicine.0695-1.
9. Ho H.E., Peluso M.J., Margus C. et al. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. J Infect Dis. 2021;223(3):403–408. DOI: 10.1093/infdis/jiaa380.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тагирова Зарема Гаджимирзоевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0001-65842-908X.

Нагибина Маргарита Васильевна — д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Макашова Вера Васильевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-0982-3527.

Понежева Жанна Бетовна — д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-6539-4878.

Шабалина Светлана Васильевна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0001-7102-5414.

Митрикова Любовь Цыреновна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

Контактная информация: Тагирова Зарема Гаджимирзоевна, e-mail: tagirovaz05@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 22.09.2023.

Поступила после рецензирования 13.10.2023.

Принята в печать 30.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Zarema G. Tagirova — Dr. Sc. (Med.), leading researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-65842-908X.

Margarita V. Nagibina — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Vera V. Makashova — Dr. Sc. (Med.), Professor, leading researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0982-3527.

Zhanna B. Ponezheva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6539-4878.

Svetlana V. Shabalina — Dr. Sc. (Med.), Professor, leading researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7102-5414.

Lyubov Ts. Mitrikova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation.

Contact information: Zarema G. Tagirova, e-mail: tagirovaz05@mail.ru.

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

There is no conflict of interest.

Received 22.09.2023.

Revised 13.10.2023.

Accepted 30.10.2023.

XXXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК

И

ЛЕКАРСТВО

CHELOVEKILEKARSTVO.RU

#ЧИЛ2024

15.04 - 16.04

ТВЕРСКАЯ УЛ. 3, МОСКВА

17.04 - 18.04

ТОЛЬКО ТРАНСЛЯЦИИ

Реклама

Онлайн трансляция на официальном сайте

Секретариат конгресса info@chelovekilekarstvo.ru. Тел./факс: +7 (499) 584-45-16

Подробная информация в вашем личном кабинете на официальном сайте Конгресса

www.chelovekilekarstvo.ru

ТРЕКРЕЗАН®

[Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат]

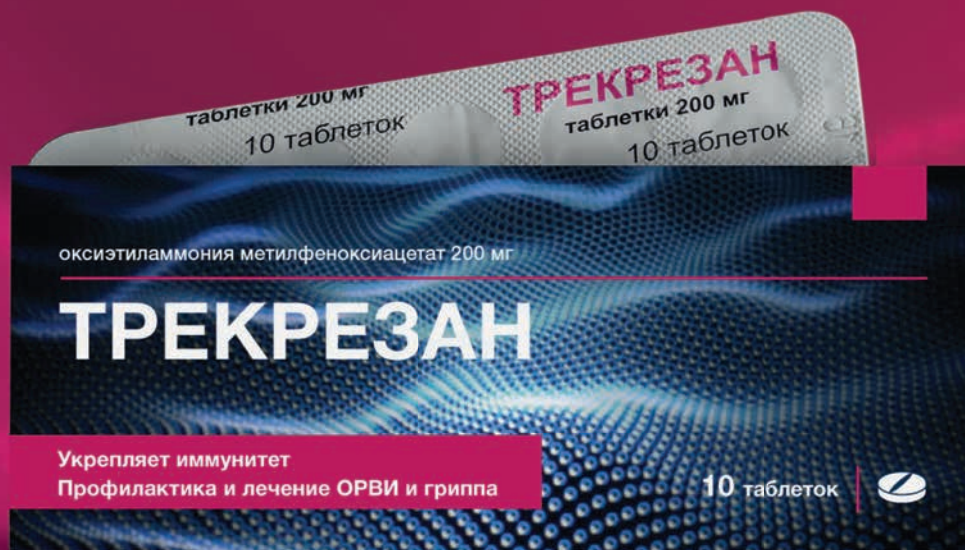
Трекрезан®, в отличие от других препаратов*,
обладает двойным механизмом действия:



стимулирует естественную индукцию α - и γ -интерферона, обеспечивая быстрое и продолжительное противовирусное действие

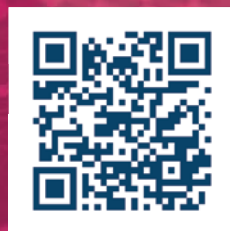


устраняет постинфекционную астению у пациентов, перенесших COVID-19 и ОРВИ^{1,2}



Таблетки 200 мг

Перейти на сайт
препарата:



Инструкция по медицинскому применению препарата Трекрезан® №ЛСР-008909/09.

*В отличие от остальных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, которые, по своему механизму действия, не обладают адаптогенными противоастеническими свойствами.

1. Малинникова Е.Ю. и соавт. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Трекрезан® у взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). Терапия 8, 2021.

2. Зуева И.Б. и соавт. Как оптимизировать ведение пациентов с постинфекционной астенией, перенесших COVID-19 на амбулаторном этапе? Терапия, 6, 2021

Реклама.

ООО «ГРОТЕКС», Россия, 195279, Санкт-Петербург,
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87, www.solopharm.com

 SOLOPHARM

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ