



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Инфекционные болезни

MAIN TOPIC
INFECTIOUS DISEASES





Помогать — это призвание

Синагис® с 1998 года в мире и с 2010 года в России остается единственным зарегистрированным препаратом для профилактики тяжелой инфекции нижних дыхательных путей у детей с высоким риском тяжелого течения РСВ инфекции¹⁻⁴

СИНАГИС®
ПАЛИВИЗУМАБ 

Сокращенная инструкция по медицинскому применению препарата Синагис® 100 мг. Регистрационный номер: ЛП - 005242 от 10.12.18 с изм. №2 от 06.07.2021. Международное непатентованное наименование: паливизумаб. Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения. Состав: 1 мл содержит действующее вещество: паливизумаб 100 мг¹. Вспомогательные вещества: глицин 0,12 мг, гистидин 3,9 мг, вода для инъекций q.s. до 1,00 мл.¹ Флакон содержит избыток препарата для того, чтобы гарантировать набор в шприц дозы 50 мг или 100 мг, соответственно. Объем готового продукта составляет около 0,20 мл до 10 мл (номинальный объем 0,5 мл) или 1,20 мл до 10 мл (номинальный объем 1 мл) раствора с концентрацией 100 мг/мл. Показания к применению: профилактика тяжелой инфекции нижних дыхательных путей, вызванной респираторным синцитиальным вирусом (РСВ), у детей с высоким риском заражения РСВ, к которым относятся дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные на 35 неделе беременности или ранее, дети в возрасте до 2 лет, которым требовалось лечение по поводу бронхолегочной дисплазии в течение последних 6 месяцев, дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца. Противопоказания: Повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ препарата или к другим человеческим моноклональным антителам. Способ применения и дозы. Способ применения. Препарат Синагис® вводят внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Ягодичную мышцу не следует часто использовать для проведения инъекций из-за риска повреждения седалищного нерва. Инъекцию следует проводить в стандартных асептических условиях. Если объем дозы превышает 1 мл, то препарат вводят пациенту дробно. Рекомендованная разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела. Схема применения состоит из 5 инъекций препарата, проводимых с интервалом 1 мес в течение сезонного подъема заболеваемости, вызываемой респираторным синцитиальным вирусом. Предпочтительно, чтобы первая инъекция была произведена до начала подъема заболеваемости. Преимущества более длительного применения препарата не установлены. Месечная доза (мг) препарата Синагис® рассчитывается по формуле: (Вес пациента (кг) x 15 мг/кг) / 100 мг/мл. Эффективность препарата Синагис® при введении в дозах менее 15 мг/кг или при введении реже, чем раз в месяц, в течение периода подъема заболеваемости РСВ, не установлена. Детям, перенесшим операции на сердце с применением аппарата искусственного кровообращения, рекомендуется вводить дозу препарата Синагис® (15 мг/кг массы тела) сразу же по достижении стабильного состояния после операции для поддержания необходимой концентрации препарата в сыворотке крови. Детям, которые были инфицированы РСВ во время применения препарата Синагис®, рекомендуется продолжить его применение ежемесячно в течение всего подъема заболеваемости, чтобы снизить риск ренификации. Препарат Синагис® не требует разведения. Не смешивайте препарат Синагис® в лекарственных формах растворов для внутримышечного введения и лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Не следует встряхивать флакон и сильно перемешивать его содержимое. Перед применением препарата Синагис® необходимо провести его визуальную оценку для исключения изменения цвета или наличия частиц. Не используйте препарат, если в нем содержится видимые частицы или его цвет изменился. Соблюдая правила асептики, наденьте стерильную иглу на стерильный шприц. Удалите пластиковый съемный колпачок с флакона и обработайте резиновую пробку дезинфицирующим средством (например, 70% изопропиловым спиртом). Введите иглу во флакон и наберите в шприц необходимый объем раствора, после чего сразу же сделайте инъекцию. Препарат Синагис® выпускается во флаконах, содержащих одну дозу, и не содержит консервантов. После того, как препарат набран в шприц, вводить его обратно во флакон нельзя; неиспользованный раствор следует утилизировать. Один флакон предназначен только для однократного введения препарата. Используйте стерильные шприцы и иглы одноразового применения. Для предотвращения передачи вирусов гепатита и других инфекционных агентов НЕ используйте шприцы и иглы повторно. Побочное действие. Наиболее тяжелыми побочными реакциями при применении препарата Синагис® являются анафилактика и другие реакции гиперчувствительности немедленного типа. Наиболее частые побочные реакции, наблюдавшиеся при применении паливизумаба — лихорадка, сыпь и реакция в месте введения. Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции. Срок годности: 3 года. Не применять по истечению срока годности, указанного на упаковке. Полную информацию читайте в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис®, регистрационный номер ЛП-005242 от 10.12.18 с изм. №2 от 06.07.2021

РСВ — респираторно-синцитиальный вирус.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис® 100 мг (раствор для внутримышечного введения) с учетом изменений №1, 2. Регистрационное удостоверение МЗ РФ ЛП-005242 от 10.12.18.
2. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(5):2138-2149. doi:10.1080/21645515.2017.1337614.
3. Баранов А.А., и др. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей. Педиатрическая фармакология. 2015;12(5):543-549. <https://doi.org/10.15690/1f.1215.1456>.
4. Ссылка на сайт ГРПС [электронный ресурс] дата доступа 02.08.2021. URL: https://grps.rosminzdrav.ru/CrB_View_v2.aspx?routingGuid=6f68398-2096-41c8-b076-43ae818ef03a1..

Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата «АстраЗенека», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму <https://aerreporting.astrazeneca.com> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580

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

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Адрес: 123110, Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д.21, стр.3., 3-й этаж Бизнес-центр «ОКО». Тел.: +7 (495) 799-56-99, Факс: +7 (495) 799-56-98 www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru Номер одобрения SYN-RU-00998, Дата согласования 09.08.2021, дата истечения 08.08.2023.

Реклама

AstraZeneca 

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т. 6, № 11, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 30 000 экз. Заказ № 323910

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 несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовСтатьи 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 2021 – 0,590

▲ — на правах рекламы

Свободная цена

Дата выхода в свет

30.11.2022

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности этиологии и клинических проявлений бактериальных кишечных инфекций у взрослых пациентов в Республике Адыгея

Р.К. Тлюстангелова, Н.Ю. Пшеничная, С.С. Хайдаров 608

Клинические проявления постковидного синдрома

Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, В.Г. Демихов,

О.В. Дашкевич, А.Г. Якубовская, К.А. Мосейчук,

Н.С. Журавлева, С.А. Куликов 612

Панавир® в комплексной профилактике реактивации герпесвирусных инфекций у детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта

Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, Е.Ю. Солдатова, Т.В. Шалбарова 618

ОБЗОРЫ

Эволюция клинко-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19

А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.Д. Музыка 626

Опыт применения азоксимера бромида для профилактики острых респираторных заболеваний и COVID-19 у взрослых из группы повышенного риска инфицирования (медицинских работников «красной зоны»): метаанализ контролируемых клинических исследований

Х.Г. Омарова, А.А. Плоскирева, И.А. Агаркова, А.В. Горелов 635

Перспективы использования индукторов интерферона на основе дуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций

О.А. Радаева, А.В. Таганов, Е.А. Рогожина 643

Кашель у детей: современный подход к рациональной фармакотерапии

С.В. Николаева, Е.В. Каннер, И.Д. Каннер, М.Л. Максимов,

О.О. Погорелова, Е.К. Шушакова, Ю.Н. Хлыповка 650

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента на фоне хронического гепатита С

И.А. Матяж, Е.В. Ивахненко, А.В. Грохотова 656

Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции — двенадцатый сезон

А.К. Миронова 659

Ошибки при диагностике ботулизма

И.В. Сергеева, Ш.Х. Рахими 667

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Калужин 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 Наталья 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

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

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

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

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

Russian Medical Inquiry

T. 6, № 11, 2022

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

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

Editor-in-chief

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 30,000 copies. Order № 323910

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, 2022

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

Contents

ORIGINAL RESEARCH

- The etiology and clinical characteristics of bacterial intestinal infections in adult patients in the Republic of Adygeya**
R.K. Tlyustangelova, N.Yu. Pshenichnaya, S.S. Khaidarov 608
- Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome**
N.S. Asfandiyarova, E.V. Filippov, V.G. Demikhov, O.V. Dashkevich, A.G. Yakubovskaya, K.A. Moseychuk, N.S. Zhuravleva, S.A. Kulikov 612
- Panavir® in combination with other drugs for the prevention of herpesvirus infection reactivation in children with recurring respiratory infections**
E.V. Melekhina, A.D. Muzyka, E.Yu. Soldatova, T.V. Shalbarova 618

REVIEW ARTICLES

- Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19**
A.V. Gorelov, A.A. Ploskireva, A.D. Muzyka 626
- Experience with the use of Azoximer bromide for the prevention of acute respiratory infections and COVID-19 in adults from the group with a higher risk of contracting the infection ("red zone" healthcare workers): meta-analysis of controlled clinical trials**
Kh.G. Omarova, A.A. Ploskireva, I.A. Agarkova, A.V. Gorelov 635
- Prospects of using interferon inducers of the double stranded RNA type for the treatment of viral and bacterial infections**
O.A. Radaeva, A.V. Taganov, E.A. Rogozhina 643
- Cough in children: the current approach to rational pharmacotherapy**
S.V. Nikolaeva, E.V. Kanner, I.D. Kanner, M.L. Maksimov, O.O. Pogorelova, E.K. Shushakova, Yu.N. Khlypovka 650

CLINICAL PRACTICE

- Clinical characteristics of the novel coronavirus infection in HIV-positive patient with underlying chronic hepatitis C**
I.A. Matyazh, E.V. Ivakhnenko, A.V. Grokhotova 656
- The experience of passive immunization against respiratory syncytial viral infection: the twelfth season**
A.K. Mironova 659
- Diagnostic errors in botulism**
I.V. Sergeeva, Sh.Kh. Rakhimi 667

EDITOR-IN-CHIEF

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

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

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

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

Arkadii L. Verfkin, 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, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

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

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

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

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

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

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-608-611

Особенности этиологии и клинических проявлений бактериальных кишечных инфекций у взрослых пациентов в Республике Адыгея

Р.К. Тлюстангелова¹, Н.Ю. Пшеничная², С.С. Хайдаров³¹ГБУЗ РА «АРКИБ», Майкоп, Россия²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «МГТУ», Майкоп, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить структуру острых кишечных инфекций (ОКИ) за период 2017–2021 гг. и дать характеристику этиологии и клинической картины бактериальных ОКИ у взрослых пациентов в Республике Адыгея.

Материал и методы: исследование являлось ретроспективным, когортным. Использовались: 1) данные официальной статистики по вирусным и бактериальным ОКИ в Республике Адыгея за 2017–2021 гг. для сравнительной оценки динамики заболеваемости; 2) истории болезни 50 больных с ОКИ бактериальной этиологии, проходивших лечение в 2020–2021 гг. в Республиканской Адыгейской инфекционной больнице для определения клинических и лабораторных особенностей бактериальных диарей. Пациентам проводилось общее и биохимическое исследование крови, выполнялись копрограмма и бактериологическое исследование кала. Посев кала осуществляли на среды обогащения с дальнейшим высевом на элективные питательные среды с последующей идентификацией возбудителя.

Результаты исследования: за последние 5 лет в республике зарегистрировано 4474 случая ОКИ, в 3317 (74,14%) случаях этиологию установить не удалось. В структуре уточненных ОКИ в 2017–2019 гг. преобладали кишечные расстройства вирусной этиологии. В 2020–2021 гг. на фоне значительного снижения заболеваемости ОКИ процентное соотношение ОКИ вирусной и бактериальной этиологии стало сопоставимым: 7,14% и 7,71% в 2020 г. и 1,11% и 3,05% в 2021 г. соответственно. Медианный возраст пациентов с верифицированными бактериальными ОКИ составил 34,5 года, среди них преобладали женщины. Наибольшая доля бактериальных ОКИ приходилась на сальмонеллез, вызванный *Salmonella enteritidis*. Преобладала среднетяжелая энтероколитическая форма с преимущественно секреторным компонентом диареи.

Заключение: за последние 5 лет в Республике Адыгея зарегистрировано 4474 случая ОКИ, в большинстве случаев этиологию установить не удалось. В 2020–2021 гг. на фоне значительного снижения заболеваемости ОКИ процентное соотношение ОКИ вирусной и бактериальной этиологии стало сопоставимым. В структуре бактериальных ОКИ доминирует сальмонеллез (среднетяжелая энтероколитическая форма с преимущественно секреторным компонентом диареи). Необходимо биохимическое обследование пациентов с ОКИ бактериальной этиологии для установления патогенетических предпосылок формирования постинфекционного синдрома и заболеваний желудочно-кишечного тракта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые кишечные инфекции, бактериальные кишечные инфекции, этиология, диарея, постинфекционный синдром, синдром раздраженного кишечника, заболевания желудочно-кишечного тракта.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тлюстангелова Р.К., Пшеничная Н.Ю., Хайдаров С.С. Особенности этиологии и клинических проявлений бактериальных кишечных инфекций у взрослых пациентов в Республике Адыгея. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):608–611. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-608-611.

The etiology and clinical characteristics of bacterial intestinal infections in adult patients in the Republic of Adygeya

R.K. Tlyustangelova¹, N.Yu. Pshenichnaya², S.S. Khaidarov³¹Adygeya Republican Infectious Diseases Clinical Hospital, Maikop, Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation³Maikop State Technological University, Maikop, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: To assess the structure of acute intestinal infections (AII) over the period of 2017–2021 and characterize the etiology and clinical course of bacterial AII in adult patients in the Republic of Adygeya.

Patients and Methods: this retrospective cohort study used the following resources: 1) official statistical reports on viral and bacterial AII over the period of 2017–2021 in the Republic of Adygeya to assess trends in the morbidity rates and 2) medical records of 50 patients with bacterial AII who received treatment in 2020–2021 in the Adygeya Republican Infectious Diseases Hospital to identify clinical and laboratory findings associated with the bacterial causes of diarrhea. A complete blood cell count, biochemistry blood test, stool analysis and stool culture test were performed in the studied patients. First, the stool samples were inoculated onto an enrichment medium, and then elective nutrient media were used for the detection of pathogens.

Results: over the last five years, 4,474 AII cases were reported in the Republic, and in 3,317 (74.14%) of them the etiology was not determined. In 2017–2019, bowel infections of viral etiology prevailed in the structure of AII. In 2020 and 2021, amid a significant decline in AII morbidity

rates, the percentage of viral and bacterial AIs was similar: 7.14% and 7.71% in 2020 and 1.11% and 3.05% in 2021, respectively. The median age of patients with verified AIs of bacterial etiology was 34.5 years, most of the patients were females. Salmonellosis caused by *Salmonella enteritidis* constituted the highest percentage of bacterial AIs. Most of the patients had moderate illnesses with enterocolitis symptoms and prevailing secretory diarrhea.

Conclusion: over the last five years, 4,474 AI cases were reported in the Republic of Adygeya, and in most patients the etiology was not determined. In 2020 and 2021, amid a significant decline in AI morbidity rates, the percentage of viral and bacterial AIs was similar. Salmonellosis was dominating in the structure of AIs (moderate illnesses with enterocolitis symptoms and prevailing secretory diarrhea). Biochemistry tests are necessary for patients with bacterial AIs to identify pathogenetic mechanisms implicated in the development of post-infectious disease syndrome and gastrointestinal diseases.

KEYWORDS: acute intestinal infections, bacterial intestinal infections, etiology, post-infectious disease syndrome, irritable bowel syndrome, gastrointestinal diseases.

FOR CITATION: *Tlyustangelova R.K., Pshenichnaya N.Yu., Khaidarov S.S. The etiology and clinical characteristics of bacterial intestinal infections in adult patients in the Republic of Adygeya. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):608–611 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-608-611.*

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время в экономически развитых странах наблюдается снижение частоты встречаемости диарей бактериальной этиологии и преобладание острых кишечных инфекций (ОКИ), вызванных вирусами, тогда как в странах с низким уровнем экономического развития по-прежнему доминируют бактериальные кишечные инфекции. Однако в 75–80% этиологию ОКИ установить не удается, что снижает возможность использования этиотропных препаратов [1]. Среди возбудителей бактериальных диарей могут быть как условно-патогенные, так и патогенные микроорганизмы, что нередко требует дифференцированного подхода к терапии [2, 3].

Острые кишечные инфекции являются одной из главных причин развития постинфекционного синдрома раздраженного толстого кишечника (СРК) и ассоциированного с ним метаболического синдрома [4]. СРК развивается в среднем у 25% перенесших ОКИ. Предполагают, что наиболее частой причиной постинфекционного СРК является ОКИ бактериальной этиологии, после которых вероятность развития СРК может достигать 31% [5, 6].

В связи с этим совершенствование ранней диагностики и рациональной терапии ОКИ, а также контроль за полнотой выздоровления пациентов не теряют своей актуальности.

Цель исследования: оценить структуру ОКИ за период 2017–2021 гг. и дать характеристику этиологии и клинической картины бактериальных ОКИ у взрослых пациентов в Республике Адыгея.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование являлось ретроспективным, когортным. Использовались: 1) данные официальной статистики по вирусным и бактериальным ОКИ в Республике Адыгея за 2017–2021 гг. для сравнительной оценки динамики заболеваемости; 2) истории болезни 50 больных с ОКИ бактериальной этиологии, проходивших лечение в 2020–2021 гг. в ГБУЗ РА «АРКИБ» (г. Майкоп), для определения клинических и лабораторных особенностей бактериальных диарей. Пациентам проводилось общее и биохимическое исследование крови, выполнялись копрограмма и бактериологическое исследование кала. Посев кала осуществляли на среды обогащения с дальнейшим высевом на элективные питательные среды с последующей идентификацией возбудителя.

Анализ данных из историй болезни пациентов с ОКИ бактериальной этиологии осуществлялся при по-

мощи электронной таблицы Microsoft Office Excel 2016. Для статистической обработки результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении, отличном от нормального, показатели представляли в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25–75%]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости принимали как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 5 лет в республике зарегистрировано 4474 случая ОКИ, в 3317 (74,14%) случаях этиологию установить не удалось. Обращает на себя внимание сопоставимое число заболевших в 2017–2019 гг. (от 1151 до 1335 в год) и резкое сокращение (в 3,2–3,6 раза) больных во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (2020–2021 гг.), что может быть связано как с ограничительными мероприятиями и соблюдением гигиены рук, так и со снижением обращаемости пациентов с нетяжелыми ОКИ за медицинской помощью (табл. 1). Вместе с тем в динамике также наблюдается снижение частоты верифицированных форм ОКИ, что обусловлено в ряде случаев лишь выполнением бактериологического исследования на возбудителя холеры (форма № 30).

Как видно из таблицы 1, в структуре уточненных кишечных инфекций в 2017–2019 гг. преобладали ОКИ вирусной этиологии. В 2020–2021 гг. на фоне значительного снижения заболеваемости ОКИ процентное соотношение ОКИ вирусной и бактериальной этиологии стало сопоставимым.

В связи с такой низкой частотой этиологической верификации ОКИ в последние годы представлялось целесообразным выполнить анализ структуры госпитальной заболеваемости кишечными инфекциями бактериальной этиологии, чтобы в последующем оптимизировать тактику ведения этих пациентов, а также дифференцированно подходить к терапии пациентов с ОКИ неуточненной этиологии.

Результаты анализа клинико-анамнестических и лабораторных данных у пациентов с ОКИ бактериальной этиологии представлены в таблице 2. У исследуемой группы пациентов в анамнезе в течение последних 5 лет ОКИ не отмечались. Кроме того, в анамнезе жизни отсутствовали хронические заболевания. Медианный возраст пациентов составил 34,5 года, среди них преобладали пациенты женского пола — 56%. При изучении этиологической структу-

Таблица 1. Динамика структуры ОКИ в Республике Адыгея в 2017–2021 гг. (по данным Федеральной службы государственной статистики), n (%)**Table 1.** Changes in acute diarrhea structure in the Republic of Adygea over the period of 2017–2021 (according to the Federal State Statistics Service), n (%)

Год Year	ОКИ уточненной этиологии / Alls with determined etiology			ОКИ неуточненной этиологии Alls with unknown etiology	Всего Total
	вирусной / viral	бактериальной / bacterial	всего / total		
2021	4 (1,11)	11 (3,05)	15 (4,16)	345 (95,84)	360 (100)
2020	25 (7,14)	27 (7,71)	52 (14,86)	298 (85,14)	350 (100)
2019	248 (19,39)	59 (4,61)	307 (24,00)	971 (76,00)	1279 (100)
2018	272 (23,63)	88 (7,64)	360 (31,28)	791 (68,72)	1151 (100)
2017	327 (24,49)	96 (7,19)	423 (46,38)	912 (53,62)	1335 (100)
Всего за 5 лет / Total for 5 years	876 (19,58)	281 (6,28)	1157 (25,86)	3317 (74,14)	4474 (100)

ры бактериальных ОКИ было выяснено, что наибольшая доля бактериальных ОКИ приходилась на сальмонеллез, вызванный *Salmonella enteritidis*, и шигеллез, вызванный *Shigella sonnei*. Также были зарегистрированы ОКИ, вызванные условно-патогенной флорой, а именно *Proteus mirabilis* и *Citrobacter* (см. табл. 2). Наименьшую долю в структуре бактериальных ОКИ в нашем ретроспективном исследовании занял эшерихиоз.

Среднетяжелые формы ОКИ отмечены в 96% случаев, тяжелые формы — у 4% больных. Лихорадка регистрировалась в 92% случаев. Проявления синдрома общей интоксикации были кратковременными, составляя от 3 до 5 дней, и совпадали по времени с длительностью лихорадки. При оценке диспептического синдрома диарея и боли в животе различной локализации отмечались практически во всех случаях, а вот рвота ни в одном случае не зарегистрирована. При анализе результатов копрограммы изменения в виде повышения числа лейкоцитов от 6 до 15 наблюдались в 26 (50%) случаях, а изменения в виде появления эритроцитов от 4 и выше зарегистрированы в 10 (20%) случаях. Таким образом, у половины обследованных пациентов наблюдались энтероколитические формы с преобладающим секреторным типом диареи и менее выраженным экссудативным [3], из них в 20% случаев присутствовали также микроскопические признаки гемоколита.

В нашем исследовании в этиологической структуре бактериальных кишечных инфекций лидирующее место занял сальмонеллез, встречавшийся у половины из обследованных [7–9].

У всех госпитализированных больных сальмонеллезом была зарегистрирована *S. enteritidis*. Доминирование этого возбудителя при сальмонеллезе также подтверждается в работах В.В. Малеева, А.В. Горелова и др. [10–12].

К числу ранних симптомов кишечных инфекций относится лихорадка. Это подтвердилось также нашим исследованием: из 50 пациентов наличие лихорадки отмечалось в 92% случаев [13].

Гастритическая и гастроэнтеритическая формы заболевания не выявлены. Клинически преобладал энтероколитический вариант заболевания. Вероятнее всего, существенную долю ОКИ неуточненной этиологии с лихорадкой и симптомами энтероколита в Республике Адыгея также составляют пациенты с бактериальной этиологией заболевания. Для подтверждения этой гипотезы необходимы углубленные биохимические исследования крови и кала у пациентов с уточненными и неуточненными ОКИ, имеющими указанную симптоматику.

Таблица 2. Клинико-anamnestические и лабораторные данные у пациентов с ОКИ бактериальной этиологии**Table 2.** Clinical data, medical history, and laboratory findings in patients with AIs of bacterial etiology

Показатель Indicator	Пациенты с ОКИ Patients with AIs (n=50)
Возраст (полных лет), Ме [IQR] / Age (completed years)	34,5 [28–57]
Пол / Gender:	
женский, n (%) / females	28 (56)
мужской, n (%) / males	22 (44)
Койко-день, Ме [IQR] / Hospital bed days, Ме [IQR]	8 [7–10]
Предшествующие ОКИ в течение последних 5 лет, n (%) Previous AIs during the last 5 years, n (%)	0
Хронические заболевания, n (%) / Chronic diseases, n (%)	0
Этиология ОКИ бактериальной этиологии, n (%): Etiology of bacterial AIs, n (%):	
<i>S. enteritidis</i>	27 (54)
<i>Sh. sonne</i>	4 (8)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (22)
<i>Citrobacter</i>	6 (12)
<i>Escherichia coli</i>	1 (2)
Копрограмма, n (%): / Stool analysis, n (%):	
лейкоциты / leucocytes 4–7	14 (28)
лейкоциты / leucocytes 8–15	11 (22)
эритроциты / erythrocytes 4–9	7 (14)
эритроциты / erythrocytes 10–20	3 (6)
Длительность диареи, дней, Ме [IQR] Duration of diarrhea, days, Ме [IQR]	4 [3–5]
Длительность абдоминального болевая синдрома, дней, Ме [IQR] Duration of abdominal pain syndrome, days, Ме [IQR]	4 [2–5]
Длительность лихорадки, дней, Ме [IQR] Duration of fever, days, Ме [IQR]	2 [1–3]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 5 лет в республике зарегистрировано 4474 случая ОКИ, в большинстве случаев этиологию установить не удалось. В структуре уточненных кишечных инфекций в 2017–2019 гг. преобладали кишечные расстройства вирусной этиологии. В 2020–2021 гг. на фоне значительного снижения заболеваемости ОКИ процентное соотношение ОКИ вирусной и бактериальной этиологии стало сопоставимым. Демографическая структура ОКИ бактериальной этиологии представлена преимущественно женщинами моло-

дого возраста. В структуре бактериальных ОКИ доминирует сальмонеллез, вызванный *S. enteritidis*. Преобладала среднетяжелая энтероколитическая форма с преимущественно секреторным компонентом диареи. Необходимо детальное биохимическое обследование пациентов с ОКИ бактериальной этиологии для установления патогенетических предпосылок формирования постинфекционного синдрома и заболеваний желудочно-кишечного тракта и оптимизации терапии в остром и ревалесцентном периодах.

Литература

1. Учайкин В.Ф., Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Полеско И.В. Инфекционные болезни: атлас-руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
2. Ющук Н.Д., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Острая диарея у взрослых: актуальность проблемы и новые возможности терапии. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017;4:99–107.
3. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;178(6):4–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41.
4. Гаус О.В., Ливзан М.А., Гавриленко Д.А. Постинфекционный синдром раздраженного кишечника: время ренессанса? Медицинский алфавит. 2021;35:23–28. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-35-23-28.
5. Немцов В.И. Новые подходы к представлению о синдроме раздраженного кишечника (СРК) и его лечению. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2015;1-2:10–15.
6. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. Gastroenterology. 2005;129(1):98–104. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.012.
7. Жираковская Е.В., Тикунов А.Ю., Курильчиков А.М. и др. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске. Инфекционные болезни. 2013;11(2):31–37.
8. Грижевская А.Н., Островская О.С., Ляховская Н.В., Хныков А.М. Структура госпитализированных острых кишечных инфекций в 2015–2016 гг. В кн.: Материалы 72-й научной сессии сотрудников университета «Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации». Витебск: ВГМУ; 2017:76–78.
9. Подколзин А.Т., Фенске Е.Б., Абрамычева Н.Ю. и др. Сезонность и возрастная структура заболеваемости острыми кишечными инфекциями на территории РФ. Терапевтический архив. 2007;79(11):10–16.
10. Малеев В.В., Горелов А.В., Усенко Д.В., Кулешов К.В. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014;1:4–8.
11. Кузнецова Н.А., Шубин Ф.Н., Раков А.В. et al. Возрастная структура сальмонеллеза, вызванного доминирующими плазмидоносителями *Salmonella enteritidis*, в г. Владивостоке. Тихоокеанский медицинский журнал. 2006;3:80–82.
12. Надеждин С.А., Ратникова Л.И., Стенько Е.А. Клинический и эпидемиологический анализ вспышки сальмонеллеза в городе Челябинске в мае 2018 года. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2018;4:79–81.
13. Заплутанов В.А., Романцов М.Г., Тихонова Е.О. и др. Особенности течения острых кишечных инфекций с оценкой эффективности патогенетической терапии. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57(9–10):17–24.

References

1. Uchaykin V.F., Kharlamova F.S., Shamsheva O.V., Polesko I.V. Infectious diseases: an atlas guide. M.: GEOTAR Media; 2010 (in Russ.).
2. Yushchuk N.D., Andreev D.N., Kucheryavy Yu.A. Acute diarrhea in adults: the relevance of the problem and new possibilities of therapy. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2017;4:99–107 (in Russ.).
3. Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diarrhea in adults. Clinical guidelines. Project. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;178(6):4–41 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-178-6-4-41.
4. Gaus O.V., Livzan M.A., Gavrilenko D.A. Post-infectious irritable bowel syndrome: renaissance time? Medical alphabet. 2021;35:23–28 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-35-23-28.
5. Nemtsov V.I. New approaches to the concept of irritable bowel syndrome (IBS) and its treatment. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2015;1-2:10–15 (in Russ.).
6. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. Gastroenterology. 2005;129(1):98–104. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.012.
7. Zhirakovskaya E.V., Tikunov A.Yu., Kurilshchikov A.M. et al. The etiological structure of acute enteric infections in adults in Novosibirsk. Infectious diseases. 2013;11(2):31–37 (in Russ.).

8. Grizhevskaya A.N., Ostrovskaya O.S., Lyakhovskaya N.V., Khnykov A.M. The structure of hospitalized acute intestinal infections in 2015–2016. In: Materials of the 72nd scientific session of university staff "Achievements of fundamental, clinical medicine and pharmacy". Vitebsk: VGMU; 2017:76–78 (in Russ.).
9. Podkolzin A.T., Fenske E.B., Abramycheva N.Yu. et al. Season and age related structure of acute intestinal infections morbidity in the Russian Federation. Terapevticheskii arkhiv. 2007;79(11):10–16 (in Russ.).
10. Maleev V.V., Gorelov A.V., Usenko D.V., Kuleshov K.V. Actual problems, results and prospects for the study of acute intestinal infections. Epidemiology and infectious diseases. Current issues. 2014;1:4–8 (in Russ.).
11. Kuznetsova N.A., Shubin F.N., Rakov A.V. et al. Age structure of the salmonellosis caused by dominating plasmidovars of salmonella enteritidis, in Vladivostok. Pacific Medical Journal. 2006;3:80–82 (in Russ.).
12. Nadezhdin S.A., Ratnikova L.I., Stenko E.A. Clinical and epidemiological analysis of salmonellosis outbreak in Chelyabinsk in May 2018. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ural'skiy region. 2018;4:79–81 (in Russ.).
13. Zaplutanov V.A., Romantsov M.G., Tikhonova Ye.O. et al. Peculiarities of the course of acute intestinal infections with the evaluation of the effectiveness of pathogenetic therapy. 2012;57(9–10):17–24 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тлюстангелова Роза Казбековна — главный врач ГБУЗ РА «АРКИБ»; 385017, Россия, г. Майкоп, ул. 2-я Короткая, д. 8; ORCID iD 0000-0002-9926-3964.

Пшеничная Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-2570-711X.

Хайдаров Сарвар Саьдуллоевич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГТУ»; 385000, Россия, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191; ORCID iD 0000-0002-1824-0841.

Контактная информация: Пшеничная Наталья Юрьевна, e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.08.2022.

Поступила после рецензирования 02.09.2022.

Принята в печать 27.09.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Roza K. Tlyustangelova — Chief Doctor of Adygeya Republican Infectious Diseases Clinical Hospital; 8, 2nd Korotkaya str., Maikop, 385017, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9926-3964.

Natalia Yu. Pshenichnaya — Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Clinical and Analytical Services; 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 0000-0003-2570-711X.

Sarvar S. Khaidarov — 6-grade student of the Department of General Medicine, Maikop State Technological University; 191, Pervomayskaya str., Maikop, 385000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1824-0841.

Contact information: Natalia Yu. Pshenichnaya, e-mail: natalia-pshenichnaya@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 10.08.2022.

Revised 02.09.2022.

Accepted 27.09.2022.

БОЛЕЗНЬ МОЖНО ПРОПУСТИТЬ



Согласно исследованию эффективности препарата у амбулаторных пациентов с COVID-19 лёгкого течения, Ингавирин®:



Снижает время до клинического выздоровления¹



Уменьшает выраженность симптомов COVID-19¹



Обладает благоприятным профилем безопасности¹

РУ ЛСР-006330/08

1. Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А., Побединская Т.А., Глобенко А.А., Калашин А.В., Багаева М.И. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратами имидазолилтанамид пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование // Инфекционные болезни, 2022, т.20, №2, с. 5-15.

На правах рекламы

ПРЕДНАЗНАЧЕНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617

Клинические проявления постковидного синдрома

Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, В.Г. Демихов, О.В. Дашкевич, А.Г. Якубовская,
К.А. Мосейчук, Н.С. Журавлева, С.А. Куликов

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту различных клинических проявлений у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от периода времени, прошедшего после заболевания, тяжести течения и наличия полиморбидной патологии.

Материал и методы: в исследование включили 253 пациента (187 женщин, 66 мужчин) в возрасте от 18 до 85 лет, перенесших COVID-19. В зависимости от тяжести течения заболевания в острый период больные были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили пациенты, перенесшие COVID-19 легкого течения ($n=133$); 2-ю группу составили пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения ($n=120$). Далее больных в каждой группе разделили на 2 подгруппы в зависимости от срока, прошедшего после острого периода COVID-19: в подгруппах А больные были обследованы в срок до 3 мес. (12 нед.) после острого периода заболевания, в подгруппах В — через 3 мес. (12 нед.) после заболевания, т. е. от 3 мес. до года после COVID-19. Среди больных был проведен много-стадийный телефонный опрос с целью выявления наличия симптомов, а также изучены амбулаторные карты пациентов, обратившихся к врачам-терапевтам или профильным специалистам.

Результаты исследования: симптомы выявлялись как у пациентов из подгруппы 1А (45/52 (86,5%)), так и у пациентов из подгруппы 2А (42/45 (93,3%)), т. е. не имели симптомов 7 (13,5%) и 3 (6,7%) пациента соответственно. При наблюдении через 3 мес. после COVID-19 не имели симптомов 34 (42%) пациента из подгруппы 1В и 13 (17,3%) пациентов из подгруппы 2В ($p<0,001$), тогда как минимум 1 симптом сохранялся у 47/81 (58%) пациента из подгруппы 1В и у 62/75 (82%) пациентов из подгруппы 2В. Наиболее часто у пациентов из обеих групп встречались общая слабость, одышка, кашель. У пациентов из 2-й группы также часто встречались и последствия поражения центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, артралгия. Коморбидная патология статистически значимо чаще наблюдалась у больных из 2-й группы ($p<0,01$).

Выводы: развитие постковидного синдрома не зависит от тяжести течения коронавирусной инфекции в острый период и может наблюдаться как при легком, так и при среднетяжелом и тяжелом течении, однако количество симптомов в последнем случае более многочисленно. После выздоровления от COVID-19 наиболее часто страдают центральная нервная система, бронхолегочная и сердечно-сосудистая системы. Коморбидная патология определяет тяжесть течения коронавирусной инфекции в острый период. Больные, перенесшие коронавирусную инфекцию, как в первые 3 мес. после острого периода, так и далее нуждаются в наблюдении у специалистов различного профиля для полного восстановления здоровья и улучшения качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, COVID-19, постковидный синдром, коморбидная патология, поражение центральной нервной системы, поражение бронхолегочной системы, поражение сердечно-сосудистой системы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Демихов В.Г. и др. Клинические проявления постковидного синдрома. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):612–617. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617.

Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome

N.S. Asfandiyarova, E.V. Filippov, V.G. Demikhov, O.V. Dashkevich, A.G. Yakubovskaya,
K.A. Moseychuk, N.S. Zhuravleva, S.A. Kulikov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the prevalence of various clinical manifestations in COVID-19 survivors, depending on the time interval after the disease, clinical severity, and the presence of polymorbidity.

Patients and Methods: the study included 253 patients (187 females and 66 males), 18–85 years old, who survived COVID-19. The patients were split into two groups based on the disease severity during the acute phase: group 1 consisted of patients with mild COVID-19 illness ($n=133$); group 2 consisted of patients with moderate and severe COVID-19 illness ($n=120$). In addition, patients of each of the groups were divided into two subgroups, depending on the time elapsed from the acute phase of COVID-19 illness: in subgroups А the health assessment of patients was performed within 3 months (12 weeks) after the acute phase of the diseases and in subgroups В — 3 months (12 weeks) after the disease, i.e. the time interval ranged from 3 months to one year after COVID-19 illness. A multi-stage phone interview of the patients was used to reveal the presence of symptoms. Also, outpatient medical records of those patients who addressed therapists or narrow specialists, were reviewed.

Results: symptoms were revealed both in patients of subgroup 1А (45/52 (86.5%)) and subgroup 2А (42/45 (93.3%)), or, in other words, the symptoms were absent in 7 (13.5%) and 3 (6.7%) patients, respectively. Three months after COVID-19 illness, the symptoms were absent in 34 (42%) patients of subgroup 1В and in 13 (17.3%) patients of subgroup 2В ($p<0.001$), while at least one symptom persisted in 47/81 (58%) patients of subgroup 1В and 62/75 (82%) patients of subgroup 2В. In both patient groups the most common symptoms comprised fatigue, shortness of breath, and cough. In group 2 patients central nervous and cardiovascular system consequences and arthralgia were frequently reported. The prevalence of comorbidities was higher in group 2 patients than that in group 1 patients, and the difference was statistically significant ($p < 0.01$).

Conclusions: the development of post-COVID-19 syndrome does not depend on the illness severity during the acute phase, and it may occur both in mild and moderate or severe cases. However, in the latter category the patients will have more symptoms. In patients recovered from COVID-19, most of the disease sequela were revealed in central nervous, bronchopulmonary, and cardiovascular systems. Comorbidities are

associated with the severity of the novel coronavirus disease during the acute phase. COVID-19 survivors need follow-up care during the first three months after the acute phase and in the later period which should be provided by multidisciplinary team of specialists for achieving complete recovery of the patients' health and improving the quality of life.

KEYWORDS: coronavirus infection, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, comorbidities, central nervous system disorders, bronchopulmonary system disorders, cardiovascular system disorders.

FOR CITATION: *Asfandiyarova N.S., Filippov E.V., Demikhov V.G. et al. Clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):612–617 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-612-617.*

ВВЕДЕНИЕ

По мере увеличения числа пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19, увеличивается и число выздоровевших от нее. При этом у пациентов, перенесших COVID-19 любой степени тяжести, присутствуют симптомы, снижающие качество жизни [1]. Симптоматический комплекс, развивающийся после острого периода заболевания, получил название «постковидный синдром», и занял свое место в Международной классификации болезней 10-го пересмотра — «Состояние после COVID-19» (U09). В настоящее время постковидный синдром определяется как симптомокомплекс, развившийся во время или после заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией, продолжающийся более 12 нед. и не являющийся следствием альтернативного диагноза [2]. Вместе с тем у части больных, перенесших COVID-19, остаются симптомы, которые отмечаются через 4 нед. от начала острого периода COVID-19 и влияют на качество жизни. Ряд исследователей выделяют post-acute COVID-19, разделяя его [3]:

- 1) на подострый, или продолжающийся, симптоматический COVID-19 (subacute or ongoing symptomatic COVID-19), который включает симптомы, продолжающиеся в течение 4–12 нед. после острого COVID-19;
- 2) хронический, или постковидный, синдром (chronic or post-COVID-19 syndrome), продолжающийся более 12 нед. от начала острого COVID-19 и не объясняющийся альтернативным диагнозом.

Возможно, в случае клинических проявлений, наблюдаемых в сроки 4–12 нед., речь идет об остаточных явлениях после перенесенной вирусной инфекции, которые встречаются после инфекционного процесса. Не исключено, что пациенты этой группы составляют основное количество пациентов с постковидным синдромом.

Несмотря на большое количество исследований, посвященных постковидному синдрому [4–9], остается много вопросов относительно факторов, влияющих на его развитие (возраст, гендерные различия, полиморбидная патология и пр.). Значительный разброс частоты выявляемых симптомов может быть обусловлен как различием во времени, прошедшем после COVID-19, так и исследованием частоты клинических проявлений без учета тяжести течения, наличия коморбидной патологии и интенсивности лечения в острый период.

Цель исследования: изучить частоту различных клинических проявлений у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от срока, прошедшего после заболевания, тяжести течения и наличия полиморбидной патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Методом случайной выборки среди пациентов, перенесших COVID-19, было отобрано 253 пациента (187 женщин,

66 мужчин) в возрасте от 18 до 85 лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Было получено одобрение локального этического комитета (протокол № 9 от 05.04.2021).

Диагноз заболевания подтвержден идентификацией РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР / выявлением антител IgM класса к вирусу у 190 (75%) больных в острый период или идентификацией антител IgG-класса у 45 (17,8%) в период реконвалесценции. У 18 (7,1%) пациентов диагноз COVID-19 не был подтвержден, однако развитие типичной клинической картины заболевания после тесного контакта с больными, у которых был обнаружен SARS-CoV-2, позволяет предположить развитие у них COVID-19.

В зависимости от тяжести течения заболевания в острый период больные были разделены на 2 группы:

- ♦ 1-ю группу составили пациенты, перенесшие COVID-19 легкого течения (n=133), у которых заболевание протекало как ОРВИ и в большинстве случаев не требовало госпитализации;
- ♦ 2-ю группу составили пациенты, перенесшие COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения (n=120), у которых заболевание протекало в виде пневмонии (по данным КТ 25–80% поражения легких) и в большинстве случаев требовало госпитализации.

Больных в каждой группе разделили на 2 подгруппы в зависимости от срока, прошедшего после острого периода COVID-19: в подгруппах А больные были обследованы в срок до 3 мес. (12 нед.) после острого периода заболевания, в подгруппах В — через 3 мес. (12 нед.) после заболевания, т. е. от 3 мес. до года после COVID-19. Характеристика больных представлена в таблице 1.

Был проведен многостадийный телефонный опрос больных, а также изучены амбулаторные карты всех обратившихся к врачам-терапевтам или профильным специалистам — кардиологам, пульмонологам, гастроэнтерологам, эндокринологам и пр. Опрос проводился по анкете, которая включала следующие данные: пол; возраст; срок, прошедший после коронавирусной инфекции; диагноз в острый период заболевания; каким методом был подтвержден диагноз коронавирусной инфекции в острый период; проведенное лечение (противовирусные препараты, антибиотики, глюкокортикостероидные гормоны, антикоагулянты); наличие коморбидной патологии; жалобы пациентов, продолжающиеся до 3 мес. и более после заболевания, включая жалобы на общую слабость, проблемы с памятью, головную боль, бессонницу, одышку, кашель, боль в грудной клетке, температуру, сердцебиение, повышение АД, боли в сердце, миалгию, артралгию, проблемы с печенью, почками, алопецию, аноскопию/дисгевзию и пр. Как признак постковидного синдрома рассматривались и дисфункция клеточного иммунитета. Опрос проводили в различные сроки после перенесенного заболевания, однако уточняли длительность тех или иных клинических проявлений.

Таблица 1. Характеристика пациентов с постковидным синдромом**Table 1.** Characteristics of patients with post-COVID-19 syndrome

Характеристика пациентов Patient characteristics	1-я группа group 1 (n=133)	2-я группа group 2 (n=120)
Возраст, годы / Age, years	51,1±13,2	55,4±14,6*
Пол / Gender, n (%): мужчины / males женщины / females	40 (30,1) 93 (69,9)	26 (21,7) 94 (78,3)
Идентификация РНК вируса SARS-CoV-2 и/или антител IgM к S-белку в острый период Identification of SARS-CoV-2 virus RNA and/or IgM antibodies to S-protein during the acute phase, n (%)	101 (75,9)	89 (74,2)
Идентификация антител IgG в период реконвалесценции Identification of IgG antibodies during the convalescence period, n (%)	23 (17,3)	22 (18,3)
Коморбидная патология / Comorbidities, %	95 (71,4)	105 (87,5)*

Примечание. * — $p < 0,01$.
Note. * — $p < 0,01$.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) с использованием стандартных статистических методов. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 2 и 3. Больных с клиническими проявлениями, у которых симптомы продолжались до 3 мес. (12 нед.), отнесли к группе с так называемым post-acute COVID-19 syndrome (постковидный синдром с клиническими признаками до 3 мес.). Продолжительность симптомов более 3 мес. (12 нед.) расценивалась как наличие у больных постковидного синдрома.

Симптомы выявлялись как у пациентов из подгруппы 1А (45/52 (86,5%)), так и у пациентов из подгруппы 2А (42/45 (93,3%)), т. е. не имели симптомов 7 (13,5%) и 3 (6,7%) пациента соответственно. При наблюдении через 3 мес. после COVID-19 не имели симптомов 34 (42%) пациента из подгруппы 1В и 13 (17,3%) пациентов из подгруппы 2В ($p < 0,001$), тогда как минимум 1 симптом сохранялся у 47/81 (58%) пациента из подгруппы 1В и у 62/75 (82%) пациентов из подгруппы 2В. А. Carfi et al. [10] отмечали, что у 87% пациентов при выписке из стационара выявлялись те или иные симптомы. Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с данными литературы.

Частота клинических проявлений после выздоровления после перенесенной коронавирусной инфекции, в зависимости от сроков наблюдения, представленных в литературе, незначительно отличается от показателей настоящего исследования за редким исключением [3, 11, 12].

Наиболее часто у пациентов, перенесших COVID-19 легкого течения, в течение 3 мес. и более после острого периода встречались общая слабость, одышка, кашель. Они также часто встречались и у пациентов, перенесших COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения, однако после пневмонии часто встречаются и последствия поражения центральной нервной системы: когнитивные расстройства, головная боль, бессонница; сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, тахикардия; других систем: артралгия. Причина поражения системы кровообращения остается неясной. Обсуждаются прямое кардиотоксическое действие коронавируса, разрыв бляшки и коронарный тромбоз, воздействие провоспалительных цитокинов, коагулопатия, не исключается и кардиотоксическое действие препаратов, используемых при лечении заболевания. Причинами поражения нервной системы предположительно может быть нейротоксическое действие SARS-CoV-2 на центральную и периферическую нервную систему, действие провоспалительных цитокинов, аутоиммунных факторов, гипоксемии [13–18]. Поражение органов желудочно-кишечного тракта, органов мочевыделительной системы после выздоровления от COVID-19 встречается редко. По мере увеличения сроков, прошедших после острого периода COVID-19, частота симптомов уменьшается, однако статистически значимое различие выявлено только

Таблица 2. Количество пациентов без симптомов COVID-19 или с наличием симптомов COVID-19 в различные периоды после заболевания в зависимости от тяжести заболевания, n (%)**Table 2.** Number of patients without COVID-19 symptoms or with the presence of COVID-19 symptoms in various time periods after the illness, depending on the disease severity, n (%)

Количество симптомов Number of symptoms	1-я группа / Group 1 (n=133)		2-я группа / Group 2 (n=120)	
	подгруппа 1А subgroup 1A (n=52)	подгруппа 1В subgroup 1B (n=81)	подгруппа 2А subgroup 2A (n=45)	подгруппа 2В subgroup 2B (n=75)
Нет симптомов / No symptoms	7 (13,5)	34 (42)	3 (6,7)	13 (17,3)**
1 симптом / 1 symptom	22 (42,3)	18 (22,2)	7 (15,6)*	19 (25,3)
2 симптома / 2 symptoms	10 (19,2)	11 (13,6)	11 (24,4)	17 (22,7)
3 и более симптомов / 3 and more symptoms	13 (25)	18 (22,2)	24 (53,3)*	26 (34,7)

Примечание. * — $p < 0,01$ при сравнении с показателем в 1-й группе; ** — $p < 0,001$ при сравнении с показателем в 1-й группе.

Note. * — $p < 0,01$, when compared with the value in the group 1; ** — $p < 0,001$, when compared with the value in the group 1.

Таблица 3. Основные симптомы больных, перенесших COVID-19, при различных сроках наблюдения, n(%)
Table 3. Most frequent symptoms experienced by COVID-19 survivors in different time points of follow-up, n (%)

Клинический симптом Clinical symptom	1-я группа / Group 1 (n=133)		2-я группа / Group 2 (n=120)	
	подгруппа 1A subgroup 1A (n=52)	подгруппа 1B subgroup 1B (n=81)	подгруппа 2A subgroup 2A (n=45)	подгруппа 2B subgroup 2B (n=75)
Общая слабость / Fatigue	22 (42,3)	32 (39,5)	34 (75,6)**	48 (64)
Когнитивные расстройства / Cognitive disorders	4 (7,7)	11 (13,6)	16 (35,6)**	13 (17,3)†
Головная боль / Headache	2 (3,8)	5 (6,2)	9 (20)*	7 (9,3)
Бессонница / Insomnia	3 (5,8)	3 (3,7)	7 (15,6)	8 (10,7)
Одышка / Shortness of breath	8 (15,4)	9 (11,1)	23 (51,1)**	24 (32)
Кашель / Cough	8 (15,4)	8 (9,9)	15 (33,3)	16 (21,3)
Температура / Fever	3 (5,8)	7 (8,6)	4 (8,9)	6 (8)
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	3 (5,8)	6 (7,4)	7 (15,6)	5 (5,9)
Тахикардия / Tachycardia	4 (7,7)	2 (2,5)	11 (24,4)*	14 (18,7)
Артралгия / Arthralgia	3 (5,8)	9 (11,1)	8 (17,8)	15 (20)
Поражение печени / Liver disorder	0	3 (3,7)	1 (2,2)	2 (2,7)
Поражение кишечника / Intestinal disorder	1 (1,9)	4 (4,9)	2 (4,4)	0
Поражение почек / Kidney disorder	0	1 (1,2)	2 (4,4)	1 (1,3)
Аносмия/Дисгевзия / Anosmia/Dysgeusia	4 (7,7)	9 (11,1)	3 (6,7)	6 (8)
Алопеция / Alopecia	3 (5,8)	1 (1,2)	4 (8,9)	2 (2,7)
Другие симптомы / Other symptoms	1 (1,9)	0	2 (4,4)	1 (1,3)

Примечание. † — $p < 0,05$ при сравнении с показателем у пациентов из подгруппы 2A; * — $p < 0,05$ при сравнении с показателем у пациентов из подгруппы 1A; ** — $p < 0,001$ по сравнению с показателями у пациентов из подгруппы 1A.

Note. † — $p < 0.05$, when compared with the value of subgroup 2A patients; * — $p < 0.05$, when compared with the value of subgroup 1A patients; ** — $p < 0.001$, when compared with the value of subgroup 1A patients.

относительно когнитивных расстройств. По прошествии 8–12 мес. после перенесенного заболевания большинство симптомов исчезают вовсе или снижается интенсивность их проявления. За очень редким исключением не всегда исчезают аносмия/дисгевзия, даже по прошествии 12 мес. после заболевания.

Сравнительный анализ клинических проявлений после ОРВИ (легкое течение COVID-19) и пневмонии (среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19) указывает на то, что после перенесенной пневмонии в течение первых 3 мес. после острого периода отдельные симптомы встречались статистически значимо чаще, чем после ОРВИ: общая слабость, когнитивные расстройства, головная боль, одышка и тахикардия. У пациентов, которых наблюдали через 3 мес. от острого COVID-19 и позже, различия были менее выражены. Не исключено, что более тяжелое течение остаточных явлений в первые 3 мес. после перенесенной пневмонии может быть обусловлено не только тяжелыми формами поражения органов и систем коронавирусом, но и активным использованием лекарственных препаратов, воздействующих на организм пациента.

Среди редких последствий у больных с постковидным синдромом, включенных в настоящее исследование, отмечаются потеря/набор веса, развитие аутоиммунного гепатита через 6 мес. после острого периода, внутриутробная смерть плода.

В случае включения дисфункции клеточного иммунитета в список признаков постковидного синдрома его развитие не зависит от тяжести течения COVID-19 в острый период и может наблюдаться как при легком, так и при тяжелом течении, однако количество симптомов в последнем случае более многочисленно.

Гендерные различия постковидного синдрома заключаются в следующем: общая слабость после легкой формы COVID-19 встречается в 2 раза чаще у женщин в первые 3 мес. наблюдения, однако далее различие нивелируется. После среднетяжелой и тяжелой формы заболевания одышка чаще встречается у мужчин (72,8% против 44,1%, $p < 0,05$) в первые 3 мес. наблюдения, далее частота одышки снижается как у мужчин, так и у женщин.

Распределение пациентов по возрасту позволило установить, что частота общей слабости, одышки увеличивается по мере увеличения возраста. Возможно, это определяется не только поражением бронхолегочной и нервной систем, но и поражением сердечно-сосудистой системы.

Коморбидная патология выявлена у 33/52 (63,5%) пациентов, перенесших COVID-19 легкой течения при наблюдении до 3 мес. после острого периода, и у 62/81 (76,6%) — при наблюдении более 3 мес.; в группе пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, коморбидная патология была выявлена у 41/45 (91,1%) и 64/75 (85,3%) пациентов при наблюдении до 3 мес. по-

сле острого периода и при наблюдении через 3 мес. после острого периода соответственно. Коморбидная патология, возможно, определяет тяжесть течения, так как чаще наблюдалась у больных из 2-й группы ($p < 0,01$) (см. табл. 1). Наиболее часто у больных диагностировали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, хроническую обструктивную болезнь легких. Большинство исследователей также отмечают, что коморбидная патология ухудшает прогноз.

Выводы

1. Развитие постковидного синдрома не зависит от тяжести течения коронавирусной инфекции в острый период и может наблюдаться как при легком, так и тяжелом течении, однако количество симптомов в последнем случае более многочисленно.
2. После выздоровления от COVID-19, при развитии постковидного синдрома наиболее часто страдают центральная нервная система, бронхолегочная и сердечно-сосудистая системы, что проявляется в развитии общей слабости, когнитивных расстройств, головной боли, одышки и тахикардии. По мере отдаления от острого периода заболевания частота симптомов уменьшается, при этом чем дальше, тем лучше себя чувствуют пациенты: снижается как частота симптомов, так и выраженность их проявления.
3. Среди редких последствий у больных с постковидным синдромом отмечаются потеря/набор веса, развитие аутоиммунного гепатита через 6 мес. после острого периода, внутриутробная смерть плода.
4. Коморбидная патология определяет тяжесть течения коронавирусной инфекции в острый период, так как чаще наблюдается у больных с развитием пневмонии.
5. Больные, перенесшие коронавирусную инфекцию, как в первые 3 мес. после острого периода, так и далее нуждаются в наблюдении у специалистов различного профиля для полного восстановления здоровья и улучшения качества жизни.

Литература / References

1. Klitzman R.L. Needs to Prepare for "Post-COVID-19 Syndrome". *Am J Bioeth.* 2020;20(11):4–6. DOI: 10.1080/15265161.2020.1820755.
2. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (access date: 20.11.2021).
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
4. Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C. et al. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa509. DOI: 10.1093/ofid/ofaa509.
5. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76:399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
6. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576–578. DOI: 10.7326/M20-5661.
7. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368.

8. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 Syndrome incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
9. Willi S., Lüthold R., Hunt A. et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: a systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2021;40:101995. DOI: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.
10. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
11. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
12. Pavli A., Theodoridou M., Maltezou H.C. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
13. Козлов И.А., Тюрин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020;17(4):14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22.
- [Kozlov I.A., Tyurin I.N. Cardiovascular complications of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(4):14–22 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22.
14. Смирнова Е.А., Седых Е.В. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, терапии. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021;9(2):289–300. DOI: 10.23888/HMJ202192289-300.
- [Smirnova E.A., Sedykh E.V. Acute decompensation of heart failure: current issues of epidemiology, diagnostics, therapy. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2021;9(2):289–300 (in Russ.)]. DOI: 10.23888/HMJ202192289-300.
15. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Surg.* 2020;35(6):1302–1305. DOI: 10.1111/jocs.14538.
16. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020;45(3):230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
17. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31(5):1003–1008. DOI: 10.1111/jce.14479.
18. Maiti T., Essam L., Orsolini L. et al. COVID-19-индуцированные психозы: новые вызовы для начинающих карьеру психиатров. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2021;29(2):325–331. DOI: 10.17816/PAVLOVJ72035.
- [Maiti T., Essam L., Orsolini L. et al. COVID-19-induced psychoses: new challenges for aspiring psychiatric careers. *IP Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2021;29(2):325–331 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ72035.
19. Li G., Yang Y., Gao D. et al. Is liver involvement overestimated in COVID-19 patients? A meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2021;18(5):1285–1296. DOI: 10.7150/ijms.51174.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-2025-8119.

Филиппов Евгений Владимирович — д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-7688-7176.

Демихов Валерий Григорьевич — д.м.н., профессор, директор НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-6120-4678.

Дашкевич Ольга Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-6383-5078.

Якубовская Алина Григорьевна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-6994-1947.

Мосейчук Ксения Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-4444-2439.

Журавлева Наталья Сергеевна — ассистент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-9478-3629.

Куликов Сергей Алексеевич — ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0001-8264-6689.

Контактная информация: Асфандиярова Наиля Сайфуллаевна, e-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.12.2021.

Поступила после рецензирования 29.12.2021.

Принята в печать 28.01.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Nailya S. Asfandiyarova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Ryazan State Medical University, 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2025-8119.

Evgeniy V. Filippov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine and General

Medical Practice, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7688-7176.

Valeriy G. Demikhov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Research and Clinical Center of Hematology, Oncology and Immunology, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6120-4678.

Olga V. Dashkevich — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6383-5078.

Alina G. Yakubovskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6994-1947.

Kseniya A. Moseychuk — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4444-2439.

Nataliya S. Zhuravleva — assistant of the Department of Outpatient Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9478-3629.

Sergey A. Kulikov — assistant of Prof. V.Ya. Garmash Department of Intermediate Level Therapy, Preventive Medicine and General Medical Practice, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8264-6689.

Contact information: Nailya S. Asfandiyarova, e-mail: n.asfandiyarova2010@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 06.12.2021.

Revised 29.12.2021.

Accepted 28.01.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-618-625

Панавир® в комплексной профилактике реактивации герпесвирусных инфекций у детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта

Е.В. Мелехина^{1,2}, А.Д. Музыка¹, Е.Ю. Солдатова¹, Т.В. Шалбарова¹¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ГАУЗ МО «Химкинская ОБ», Химки, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: актуальность разработки терапевтических методов профилактики реактивации герпесвирусных инфекций (ГВИ) у детей обусловлена высокой частотой реактивации через 3–6 мес. после проведения клинически успешного курса противовирусной терапии манифестных форм с применением препаратов прямого противовирусного действия.

Цель исследования: анализ клинической и вирусологической эффективности комплексной терапии с включением спрея Панавир® Инлайт в профилактике ОРВИ у детей на фоне реактивации ГВИ.

Материал и методы: в ходе наблюдательной программы было обследовано 76 пациентов, из них 35 (46,1%) девочек и 41 (53,9%) мальчик, в возрасте от 0 до 14 лет, медиана возраста составила 5 (IQR 2–8) лет. Срок наблюдения — 3 мес. Основную группу составили 49 детей, которые получали Панавир® Инлайт спрей в составе комплексной терапии, группу сравнения — 27 детей, не получавших данный спрей. Схема применения Панавир® Инлайт спрей — по 1–2 впрыска в горло после еды, 3 курса по 14 дней с перерывами по 14 дней. Всем пациентам проводилось в динамике комплексное клинико-лабораторное обследование. Диагностика ГВИ осуществлялась серологическими методами, а также методом ПЦР. Изучался уровень вирусной нагрузки ДНК вируса герпеса человека (ВГЧ) 6А/В, цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр в материале мазков из ротоглотки на фоне проводимой терапии.

Результаты исследования: исчезновение или уменьшение жалоб (ежемесячные ОРВИ, субфебрилитет, длительная заложенность носа и др.) было зафиксировано у 38 (77,6%) пациентов основной группы и 15 (55,6%) детей в группе сравнения. На момент начала терапии у всех пациентов сравниваемых групп наблюдалось выделение ДНК одного или нескольких герпесвирусов в материале мазка из ротоглотки. После окончания курса терапии ДНК вирусов в ротоглотке не обнаруживались у 37 (75,5%) пациентов основной группы и у 16 (59,3%) пациентов группы сравнения. Медиана вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в ротоглотке снизилась с 645,0 (IQR 399,00–1600,00) копий/мл до 399,00 (IQR 0,00–775,00) копий/мл. По данным комплексного обследования зафиксировано уменьшение активности ГВИ у 27 (55,1%) пациентов, получавших Панавир® Инлайт спрей, и у 10 (37,0%) пациентов группы сравнения. На фоне проводимой терапии реактивация ГВИ достоверно реже была зафиксирована в основной группе — у 3 (6,1%) пациентов, чем в группе сравнения — у 10 (37,0%) пациентов ($p < 0,001$).

Заключение: применение спрея Панавир® Инлайт в комплексной профилактике реактивации ГВИ у детей с рекуррентными респираторными инфекциями способствует нормализации самочувствия и сохранению латентных форм ГВИ после курса терапии с применением препаратов прямого противовирусного действия. У пациентов, применявших Панавир® Инлайт спрей, зарегистрировано уменьшение вирусной нагрузки ДНК герпесвирусов в материале мазков из ротоглотки, наиболее выраженное в отношении ВГЧ-6А/В.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, рекуррентные инфекции органов респираторного тракта, герпесвирусные инфекции, Панавир Инлайт спрей.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Шалбарова Т.В. Панавир® в комплексной профилактике реактивации герпесвирусных инфекций у детей с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):618–625. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-618-625.

Panavir® in combination with other drugs for the prevention of herpesvirus infection reactivation in children with recurring respiratory infections

E.V. Melekhina^{1,2}, A.D. Muzyka¹, E.Yu. Soldatova¹, T.V. Shalbarova¹¹Central 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 Federation

ABSTRACT

Background: the importance of developing therapeutic options for the prevention of herpesvirus infection (HVI) reactivation in children is underpinned by a high prevalence of recurring diseases. Such recurrences with clinical manifestations are reported within 3 – 6 months after the clinically effective courses of antiviral therapy including direct-acting antivirals.

Aim: analysis of clinical and virological efficacy of complex therapy which includes Panavir® Inlight spray for prevention of ARI in children with HVI reactivation.

Patients and Methods: within the follow-up program, the clinical assessment was performed in 76 patients, comprising 35 (46.1%) girls and 41 (53.9%) boys, 0 – 14 years old, with a median age of 5 (IQR 2–8) years. The follow-up period was 3 months. The treatment group consisted of 49 children who received Panavir® Inlight Spray as a part of the combination therapy. The control group consisted of 27 children to whom Panavir® Inlight Spray was not administered. Panavir® Inlight Spray dosage regimen: 1 or 2 sprays in the throat after meals, 3 treatment courses, 14 days each, spaced 14 days apart. Clinical examinations and laboratory tests were performed for all patients over multiple time points. Serological and PCR methods were used for HHV diagnosing. The viral DNA load was evaluated for human herpes virus (HHV) 6A/B, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the oropharyngeal smears during the treatment.

Results: 38 (77.6%) patients of the treatment group and 15 (55.6%) children of the control group reported that the subjective symptoms (monthly ARI, subfebrile fever, prolonged nasal congestion, etc.) disappeared or decreased. At the time of initiating therapy, DNA of one or more herpesviruses was isolated in the oropharyngeal smears of all patients from the compared groups. After the therapy completion, the viral DNA was not isolated in the oropharyngeal smears of 37 (75.5%) patients of the treatment group and in 16 (59.3%) patients of the control group. Median HHV 6A/B load in the oropharynx decreased from 645.0 (IQR 399.00–1600.00) copies/ml to 399.00 (IQR 0.00–775.00) copies/ml. Based on the results of complex assessment of patients, a reduction of HHV activity was found in 27 (55.1%) patients receiving Panavir® Inlight Spray and in 10 (37.0%) control group patients. Amid the administered therapy, the rate of HHV reactivation was significantly lower in the treatment group – in 3 (6.1%) patients than in the comparison group – in 10 (37.0%) patients ($p < 0,001$).

Conclusion: the use of Panavir® Inlight Spray in combination with other drugs for preventing HHV reactivation in children with recurring respiratory infections helps to improve the general sense of well-being and to preserve HHV latency after the treatment course containing direct antivirals. A decrease in the viral DNA load in the oropharyngeal smears (the most pronounced for HHV 6A/B) was reported in patients receiving Panavir® Inlight Spray.

KEYWORDS: children, recurring respiratory infections, herpesvirus infections, Panavir Inlight Spray.

FOR CITATION: Melekhina E.V., Muzyka A.D., Soldatova E.Yu., Shalbarova T.V. Panavir® in combination with other drugs for the prevention of herpesvirus infection reactivation in children with recurring respiratory infections. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(11):618–625 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-618-625.

ВВЕДЕНИЕ

Важным вопросом наблюдения пациентов с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта являются вопросы профилактики реактивации герпесвирусных инфекций (ГВИ) с применением топических препаратов, имеющих доказанный высокий профиль безопасности.

Большинство эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), возникающих у детей, имеют вирусное происхождение [1]. В литературе представлены данные о роли реактивации ГВИ у детей с рекуррентными ОРИ [2, 3] и о необходимости обследования детей с рецидивирующими ОРИ на ГВИ [4].

Проведенные нами ранее исследования показали, что среди детей с активной ГВИ (вирус герпеса человека (ВГЧ) 6A/B, вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1)) через 3 мес. наблюдалось от начала противовирусной терапии (ПВТ) у 89 (84%) пациентов был получен положительный клинический эффект (уменьшение количества ОРИ — у 20 детей, отсутствие ОРИ в течение 3 мес. — у 69 детей). Инфекция, вызванная ВГЧ-6A/B, установлена у 35% пациентов, ВЭБ — у 12%, ВПГ-1 — у 9%, ЦМВ — у 3%. ГВИ сочетанной этиологии имели место у 41% пациентов, из них наиболее часто выявлялось сочетание ВГЧ-6A/B + ВЭБ — у 23%, реже ВГЧ-6A/B + ВПГ-1 — у 9%, ВГЧ-6A/B + ВЭБ + ВПГ-1 — у 5%, ВГЧ-6A/B + ЦМВ — у 2%, ВГЧ-6A/B + ВЭБ + ЦМВ — у 2%.

После проведения курса ПВТ снижение активности ГВИ зафиксировано у 79 (76%) пациентов (у 59 из них после терапии были диагностированы латентные формы ГВИ, у 20 пациентов с ГВИ сочетанной этиологии латентной стала одна из ГВИ). То есть динамика лабораторных показателей несколько запаздывала по сравнению с купированием клинических проявлений заболевания (рис. 1) [5].

Через 3 мес. после окончания ПВТ с использованием препаратов инозина пранобекс, ацикловир, валацикловир был проведен анализ динамики частоты эпизодов ОРИ за период, прошедший с начала наблюдения. На момент начала наблюдения 77% детей после курса ПВТ препаратами прямого противовирусного действия за предыдущие 3 мес.

не болели ОРИ ни разу, 23% детей болели 1–2 раза в месяц с повышением температуры более 38 °С, получали только местную терапию (т. е. заболевание протекало легче, чем до терапии). У детей, которые не получали профилактику реактивации ГВИ, через 3 мес. наблюдалось улучшение в 11% случаев, отсутствие динамики — в 44%, ухудшение — в 44%, а через 6 мес. реактивация имела место у 100% обследованных. Отсутствие профилактики реактивации инфекции ВГЧ-6A/B у детей с рецидивирующими ОРИ и положительной динамикой клинико-лабораторных показателей после курса ПВТ ведет к возникновению реактивации в 100% через 6 мес. Этот факт объясняет необходимость клинико-лабораторного контроля состояния детей, перенесших клинически манифестные формы ГВИ минимум в течение 6 мес. [5].

Панавир® — линейка российских противовирусных препаратов растительного происхождения с широким спектром антивирусного действия. Панавир® является биологически активным полисахаридом, который получен из растения *Solanum tuberosum* (паслен клубненосный).

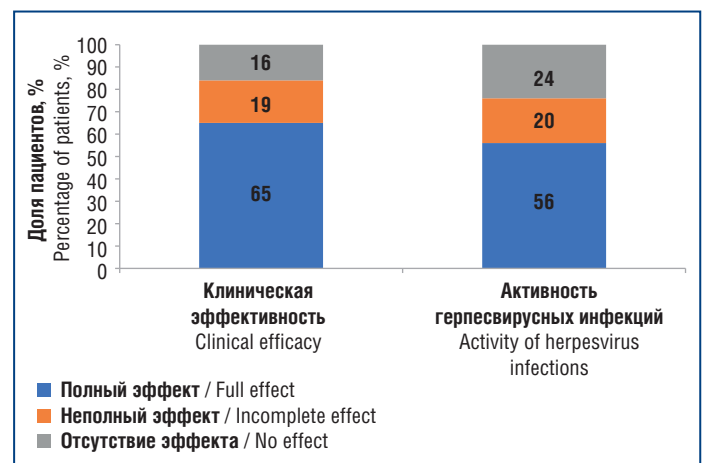


Рис. 1. Эффективность проводимой терапии на первом этапе исследования [5]

Fig. 1. Efficacy of the administered therapy during the first stage of the trial [5]

Действующим веществом препарата являются высокомолекулярные полисахаридные частицы. S. Stobun et al. [6] показали, что противовоспалительная активность препарата Панавир® в 4–8 раз усиливает секрецию АТФ и фактора ингибирования миграции макрофагов клетками HL-60. Данный эффект опосредован активным фагоцитозом частиц Панавира клетками.

Российскими исследователями была продемонстрирована эффективность и безопасность Панавир® (суппозитории ректальные) у детей с ОРВИ и гриппом. В группе пациентов, которые получали Панавир®, быстрее наступало выздоровление, нормализация температуры, купирование интоксикации и катаральных явлений. В соответствии с данными анкетирования по Интегральной шкале оценки удовлетворенности результатами лечения (Integrative Medicine. Patient Satisfaction, IMPSS) полная удовлетворенность результатами лечения родителями/усыновителями пациентов отмечалась в 80% случаев в группе Панавира и в 25% случаев в группе плацебо [7]. Ранее В.И. Кузнецов и соавт. [8] провели оценку эффективности Панавира в профилактике и лечении ОРВИ у взрослых. Авторы показали, что применение спрея Панавир® Инлайт приводило к сокращению продолжительности заболевания в среднем на 3,35 дня, уменьшению продолжительности лихорадки, катаральных явлений и выраженности головной боли, кашля, озноба, насморка, слабости. При назначении средства с профилактической целью имело место положительное влияние на показатели иммунитета. Эффективность спрея Панавир® Инлайт при комплексном лечении гриппа и ОРВИ у взрослых пациентов инфекционного стационара изучалась Л.И. Ткаченко и соавт. [9]. Использование спрея Панавир® Инлайт способствовало купированию катаральных проявлений: боли и першения в горле и гиперемии ротоглотки, оказывало положительное влияние на местный иммунитет (sIgA), сокращало продолжительность пребывания в стационаре.

Таким образом, показана эффективность при ОРВИ спрея Панавир® Инлайт у взрослых, а также ректальных суппозиториях Панавир® Инлайт у детей. Исследований эффективности применения спрея Панавир® Инлайт у детей с ГВИ ранее не проводилось.

Цель настоящего исследования: анализ клинической и вирусологической эффективности комплексной терапии с включением спрея Панавир® Инлайт в профилактике ОРВИ у детей на фоне реактивации ГВИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательную программу включались дети в возрасте от 1 до 12 лет до начала применения препаратов прямого противовирусного действия с жалобами на ежемесячные ОРВИ в течение последних 3 мес. либо с подтвержденной реактивацией ГВИ, а также пациенты с сохраняющимся выделением ДНК герпесвирусов из ротоглотки или ротоглотки и крови после окончания курса ПВТ.

Критериями исключения были: возраст менее 1 года и старше 12 лет; отсутствие ежемесячных ОРВИ; отсутствие подтвержденной реактивации ГВИ до начала противовирусного лечения либо отсутствие выделения ДНК герпесвирусов из ротоглотки или ротоглотки и крови после окончания курса ПВТ с применением препаратов прямого противовирусного действия; наличие первичных иммунодефицитных состояний.

Наблюдение осуществлялось в течение 3 мес. Всем пациентам проводилось в динамике комплексное клинико-лабораторное обследование. Диагностика ГВИ осуществлялась серологическими методами, а также методом ПЦР. Методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией результатов анализа в режиме реального времени в образцах периферической крови, мазках из ротоглотки выявляли и количественно определяли ДНК ЦМВ, ВГЧ-6А/В, ВЭБ. ПЦР-исследование проводили при помощи наборов реагентов, разработанных в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Методом ИФА определяли вирус-специфические Ig M и G к белкам ВПГ-1, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В.

Всего было обследовано 76 пациентов в возрасте от 0 до 14 лет, медиана возраста составила 5 (IQR 2-8) лет: 35 (46,1%) девочек и 41 (53,9%) мальчик.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Основную группу составили 49 детей, которые получали Панавир® Инлайт спрей в составе комплексной терапии, в группу сравнения включены 27 детей. Схема приема — по 1–2 впрыска в горло после еды на 14 дней, 14 дней перерыв, затем 14 дней повторить (всего 3 курса). Группы были сопоставимы по возрасту полу, основным характеристикам, а также сопутствующей терапии (табл. 2).

Критериями эффективности (табл. 3), которые оценивались у пациентов, были: клиническая эффективность, оценка уровня выделения ДНК герпесвирусов количественно и качественно в ротоглотке до и после терапии спреем Панавир® Инлайт, вирусологическая эффективность на основании комплексного обследования с применением прямых и непрямых методов диагностики, как суммарная, так и по нескольким вирусам отдельно (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6А/В).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик — ООО «Стат-

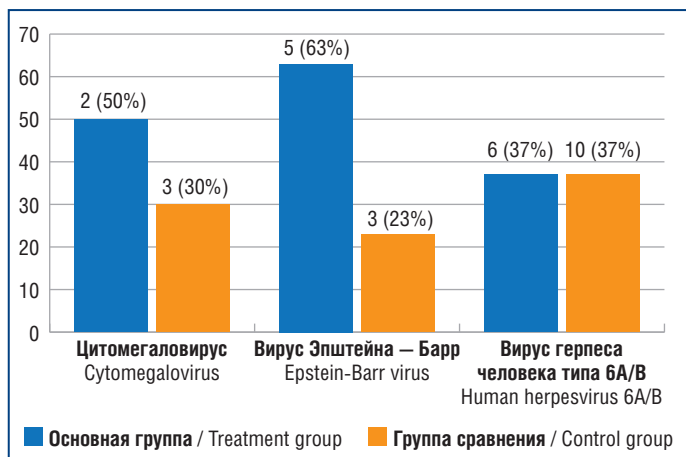
Таблица 1. Клинические характеристики обследованных пациентов

Table 1. Clinical characteristics of assessed patients

Показатель Indicator	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: / Gender: женский / female мужской / male	35 (46,1) 41 (53,9)
Субфебрилитет: / Subfebrile condition: отсутствие / absence наличие / presence	71 (93,4) 5 (6,6)
Шейная лимфаденопатия: / Cervical lymphadenopathy: отсутствие / absence наличие / presence	53 (69,7) 23 (30,3)
Снижение абсолютного количества нейтрофилов относительно возрастной нормы по данным ОАК: Total blood count: decrease in absolute neutrophil count vs age-appropriate normal range: отсутствие / absence наличие / presence	62 (81,6) 14 (18,4)
Спленомегалия: / Splenomegaly: отсутствие / absence наличие / presence	73 (96,1) 3 (3,9)

Таблица 2. Терапия, проводимая у пациентов обследованных групп**Table 2.** Therapy administered to patients of the studied groups

Препарат Drug	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Алпизарин / Alpizarin	
отсутствие / absence	52 (68,4)
наличие / presence	24 (31,6)
Гипорамин / Hiporhamin	
отсутствие / absence	68 (89,5)
наличие / presence	8 (10,5)
Анаферон / Anaferon	
отсутствие / absence	75 (98,7)
наличие / presence	1 (1,3)
Исмиген / Ismigen	
отсутствие / absence	75 (98,7)
наличие / presence	1 (1,3)
Лимфомиозот / Lymphomyosot	
отсутствие / absence	72 (94,7)
наличие / presence	4 (5,3)

**Рис. 2.** Доля пациентов с положительной динамикой показателей активности ГВИ в зависимости от проводимой профилактики реактивации**Fig. 2.** Percentage of patients with the improved HHV activity indicators over time, depending on the conducted prophylaxis of reactivation

тех», Россия). Количественные показатели описывались как средние значения (M) и стандартные отклонения (SD) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ) (при нормальном распределении) или как медианы (Me) и межквартильные диапазоны (IQR) (при распределении, отличном от нормального). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух независимых групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, если распределение отличалось от нормального — с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При включении в наблюдательную программу все пациенты предъявляли жалобы на ежемесячные ОРВИ, субфебрилитет, длительную заложенность носа и др. После лечения исчезновение или уменьшение жалоб было зафиксировано у 38 (77,6%) пациентов основной группы и 15 (55,6%) детей в группе сравнения, активные жалобы сохранялись у 11 (22,4%) и 12 (44,4%) пациентов соответственно ($p=0,046$).

Показатели клинического анализа крови до начала лечения были сопоставимы в сравниваемых группах. После лечения у пациентов группы сравнения достоверно чаще отмечалось повышение СОЭ, а также наблюдался моноцитоз, что, вероятно, связано с реактивацией ГВИ (табл. 4).

Таким образом, назначение спрея Панавир® Инлайт у детей с рецидивирующими ОРВИ после проведения основного курса терапии препаратами с прямым противовирусным действием способствовало уменьшению жалоб и нормализации самочувствия в 77,6% случаев (в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения), тогда как в группе сравнения у 11 (40,7%) детей сохранялись жалобы, у 1 (3,7%) наблюдалось появление новых жалоб.

Таким образом, при включении пациентов в исследование показатели клинического анализа крови были сопоставимы в сравниваемых группах. Анализ динамики показателей до и после терапии в обеих группах не выявил достоверных различий. Однако после лечения у пациентов группы сравнения повышение СОЭ и моноцитоз после лечения регистрировались чаще, чем у пациентов основной группы.

Таблица 3. Критерии оценки клинической и вирусологической профилактической эффективности**Table 3.** Criteria of the assessment of the clinical and virological prophylaxis efficacy

Признак Indicator	Клиническая эффективность лечебного курса Clinical efficacy of the treatment course	Вирусологическая эффективность Virological efficacy
Улучшение Improvement	Уменьшение количества ОРВИ и/или тяжести их течения Reduction in the number of ARI and/or their clinical severity	Уменьшение локусов выделения ДНК и/или антигенов герпесвирусов по результатам прямых методов диагностики / Decrease in herpesvirus DNA and/or antigen isolation loci based on direct diagnostic methods
Без ухудшения Without deterioration	Отсутствие динамики тяжести и частоты ОРВИ No changes in clinical severity and ARI frequency over time	Отсутствие динамики вирусологических показателей по результатам прямых методов диагностики / No changes in virology indicators over time based on direct diagnostic methods
Ухудшение Deteriorating condition	Увеличение частоты и тяжести ОРВИ Increased frequency and severity of ARI	Признаки реактивации ГВИ / HHV reactivation signs

Таблица 4. Показатели клинического анализа крови до и после лечения

Table 4. Complete blood count indicators before and after treatment

Показатель Indicator	Группа Group	До лечения / Before treatment				После лечения / After treatment			
		<i>M</i> ± <i>SD</i> / <i>Me</i>	95% ДИ / CI / IQR	<i>n</i>	<i>p</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i> / <i>Me</i>	95% ДИ / CI / IQR	<i>n</i>	<i>p</i>
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leucocytes, 10 ⁹ /l	Основная Treatment	7,20	5,82–8,73	46	0,493	6,57±1,70	5,72–7,41	18	0,904
	Сравнения Control	6,82	4,85–8,73	26		6,64±2,19	5,74–7,54	25	
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	Основная Treatment	1,00	1,00–1,00	46	0,518	1,00	1,00–1,00	18	0,785
	Сравнения Control	1,00	1,00–1,00	26		1,00	1,00–1,00	25	
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	Основная Treatment	38,03±12,72	34,25–41,81	46	0,906	39,72±11,64	33,94–45,51	18	0,522
	Сравнения Control	38,40±12,69	33,28–43,52	26		36,92±15,53	30,51–43,33	25	
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	Основная Treatment	2,89±1,50	2,42–3,36	42	0,822	2,23	1,91–2,60	16	0,575
	Сравнения Control	2,81±1,38	2,25–3,36	26		2,50	1,85–3,41	25	
Эозинофилы, % Eosinophils, %	Основная Treatment	2,30	1,00–4,00	46	0,765	3,00	2,00–4,00	17	0,466
	Сравнения Control	2,00	2,00–3,75	26		3,00	2,00–3,00	25	
Базофилы, % Basophils, %	Основная Treatment	1,00	0–1,00	42	0,253	0	0–1,00	16	0,878
	Сравнения Control	0	0–1,00	23		0	0–1,00	25	
Моноциты, % Monocytes, %	Основная Treatment	8,50	7,00–10,00	46	0,726	7,00	6,00–10,00	17	0,078
	Сравнения Control	8,00	7,00–10,00	26		8,00	7,00–10,00	25	
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	Основная Treatment	46,85	40,50–56,50	46	0,801	47,35±12,34	41,01–53,70	17	0,995
	Сравнения Control	48,50	41,75–55,75	26		47,32±19,15	39,42–55,22	25	
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	Основная Treatment	3,00	2,00–7,25	44	0,278	2,00	2,00–5,00	17	0,025
	Сравнения Control	4,50	3,25–6,75	26		6,00	3,75–7,25	24	

На момент начала терапии у всех пациентов сравниваемых групп наблюдалось выделение одного или нескольких герпесвирусов в материале из ротоглотки. В этиологической структуре вирусывыделения в ротоглотке преобладал ВГЧ-6А/В — у 64 (82%) пациентов (из них у 39 (61%) в моноварианте), ВЭБ — у 26 (39%) (из них у 6 (23%) в моноварианте), ЦМВ — у 12 (16%) (из них у 5 (41%) в моноварианте).

При анализе выделения вирусов в материале из ротоглотки у пациентов основной группы было установлено, что после лечения ДНК вирусов в ротоглотке не обнаруживалась у 37 (75,5%) детей, 1 вирус выделен у 10 (20,4%) детей, 2 вируса — у 2 (4,1%).

В группе сравнения количество пациентов с отсутствием выделения вирусов из ротоглотки после лечения соста-

вило 16 (59,3%), 1 вирус обнаружен у 10 (37,0%) пациентов, 2 вируса — у 1 (3,7%) обследованного ($p < 0,001$) (табл. 5).

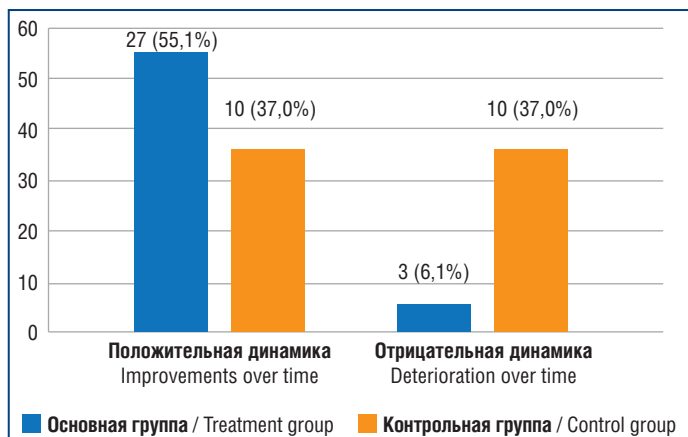
Проведен анализ выделения каждого из исследуемых вирусов по результатам ПЦР-исследования качественным и количественным методом. ДНК ВГЧ-6А/В в основной группе до лечения обнаруживалась у 40 (81,6%) пациентов, после лечения — у 10 (20,4%) пациентов, в группе сравнения — у 24 (88,9%) и 10 (37,0%) соответственно. При анализе связанных совокупностей установлено снижение доли пациентов с выделением ВГЧ-6А/В в каждой из групп ($p < 0,001$). При анализе доли пациентов с выделением ДНК ВГЧ-6А/В в ротоглотке после лечения показано, что ВГЧ-6А/В чаще выделяется у пациентов группы сравнения — 10 (37%) против 10 (20,4%) пациентов, получавших Панавир® Инлайт спрей ($p = 0,173$).

Таблица 5. Динамика выделения вирусов из ротоглотки, n (%)**Table 5.** Changes in virus isolations from the oropharynx over time, n (%)

Группа Group	Количество вирусов Number of viruses	Этап наблюдения Follow-up stage		p
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	
Основная Treatment	0	0	37 (75,5)	<0,001*
	1	31 (63,3)	10 (20,4)	
	2	18 (36,7)	2 (4,1)	
Сравнения Control	0	0	16 (59,3)	<0,001*
	1	19 (70,4)	10 (37,0)	
	2	8 (29,6)	1 (3,7)	
p		0,618**	0,287**	-

Примечание. * — проводился анализ доли пациентов с 0, 1 и 2 вирусами на двух этапах наблюдения (до и после лечения); ** — проводилось сравнение доли пациентов с 0, 1 и 2 вирусами между основной группой и группой сравнения.

Note. * — assessment of the percentage of patients with 0, 1 and 2 viruses was performed during two stages of follow-up (before and after treatment); ** — comparison of the percentage of patients with 0, 1 and 2 viruses between the treatment and control groups was carried out.

**Рис. 3.** Суммарные показатели активности ГВИ в зависимости от проводимой терапии**Fig. 3.** Aggregated indicators of HHV activity, depending on the administered therapy

При анализе результатов количественного исследования у пациентов основной группы установлено, что медиана вирусной нагрузки ВГЧ-6А/В в ротоглотке до лечения составила 645,0 (IQR 399,00–1600,00) копий/мл, а после лечения — 399,00 (IQR 0,00–775,00) копий/мл, ($p=0,084$).

В основной группе ДНК ВЭБ до лечения обнаруживалась у 19 (38,8%) пациентов, после лечения — у 1 (2,0%) пациента, снижение доли пациентов с выделением вируса было статистически значимым ($p<0,001$); в группе сравнения — у 7 (25,9%) и 1 (3,7%) соответственно ($p=0,034$).

Выделение ЦМВ из материала ротоглотки у обследованных пациентов наблюдалось реже, чем ВЭБ и ВГЧ-6А/В. Тем не менее была установлена тенденция к снижению доли детей, у которых обнаруживался вирус после лечения: в основной группе — с 8 (16,3%) до 3 (6,1%) после лечения ($p=0,059$), в группе сравнения — с 6 (22,2%) до 1 (3,7%).

Таким образом, Панавир® Инлайт спрей в комплексной профилактике реактивации приводит к уменьшению выделения ДНК ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6А/В из ротоглотки. Наиболее выраженный эффект получен в отношении ВГЧ-6А/В.

На момент включения в исследование анти-ВПГ-1, -2 и анти-ЦМВ IgM у пациентов сравниваемых групп отсутствовали. Анти-ВГЧ-6А/В IgM в основной группе до лечения выявлялись у 1 пациента, анти-VCA ВЭБ IgM выявлены у 2 детей в основной группе и у 1 ребенка в группе сравнения до терапии. После лечения IgM к анализируемым герпесвирусам отсутствовали у всех пациентов обеих групп. Медиана анти-ВГЧ-6А/В IgG в основной группе до лечения составила 630,00 (IQR 190,00–1200,00), после лечения — 0 (IQR 0,00–350,00) ($p=0,008$).

Было установлено, что подключение к комплексной терапии спрея Панавир® Инлайт не оказывало влияния на уровень анти-ВПГ-1, -2, анти-ВЭБ, анти-ЦМВ IgG, в то время как наблюдалось снижение уровня анти-ВГЧ-6А/В IgG в основной группе в динамике.

На основании оценки данных комплексного обследования пациентов до начала терапии и после нее была установлена стадия ГВИ. Активными формами инфекции считали реактивацию ГВИ, проявляющуюся лабораторно наличием анти-ГВИ IgM, ДНК и/или антигенов вируса в крови. К неактивным формам инфекции относили выявление анти-ГВИ IgG в крови и/или ДНК ГВИ в ротоглотке.

Изменение стадии ГВИ до и после терапии фиксировали для каждого вида ГВИ и суммарно: как «лучше» (переход в неактивную стадию), «хуже» (переход в активную стадию), «без изменения» (сохранение той же стадии).

Полученные данные представлены на рисунке 2.

Важно отметить, что в обеих группах были пациенты, у которых отмечена отрицательная динамика активности инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В. В группе сравнения такие наблюдения преобладали по сравнению с основной группой: 14 (28,5%) против 5 (18,8%), $p>0,05$.

Итоговое изменение активности ГВИ на фоне проводимой терапии оценивали на основании уменьшения лабораторной активности инфекции в случае моно-ГВИ и по уменьшению активности хотя бы одной из ГВИ.

Результаты представлены на рисунке 3.

Отрицательная динамика лабораторных показателей, отражающих суммарную активность ГВИ, наблюдалась у пациентов, которые не получали Панавир® Инлайт спрей, — 37%, что достоверно выше, чем в группе детей, которые получали Панавир® Инлайт спрей, — 6,1% ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции являются первично-хроническими плеiotропными инфекциями, снижающими иммунную реактивность макроорганизма. Инфицирование происходит преимущественно в детском возрасте, а лабораторные маркеры инфекции сохраняются в течение всей жизни.

Рекуррентные респираторные инфекции представляют собой социально значимые состояния в педиатрической практике и в ряде случаев связаны с реактивацией ГВИ [10, 11].

Проведение курсов ПВТ показало свою эффективность [4], однако длительность курсов ограничена в связи с возможностью развития побочных эффектов. С учетом высокого процента реактивации ГВИ через 3 и 6 мес. после

окончания ПВТ встает вопрос о необходимости проведения безопасной профилактики реактивации ГВИ с помощью, например, спрея Панавир® Инлайт.

Выделение ДНК герпесвирусов в материале мазков из ротоглотки является распространенным лабораторным маркером ГВИ и не всегда коррелирует с клиническими проявлениями инфекционного процесса [12]. Однако именно этот показатель наиболее часто и длительно сохраняется после купирования проявлений заболевания и исчезновения ДНК и/или антигенов герпесвирусов из крови.

Учитывая вышесказанное, мы применили спрей растительного происхождения Панавир® Инлайт, имеющий противовирусную активность (в том числе и в отношении герпесвирусов), в комплексной профилактике реактивации ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6А/В. Группу сравнения составили пациенты, сопоставимые с опытной группой по возрастными и гендерным характеристикам, а также по этиологической структуре выявленных у них ГВИ, не получавшие Панавир® Инлайт спрей в комплексной профилактике.

Нами оценивалось клиническое состояние пациентов по динамике жалоб, активность ГВИ на основании комплексного обследования, включавшего прямые и непрямые методы диагностики. Вирусная нагрузка ДНК герпесвирусов в материале мазков из ротоглотки до и после терапии в обеих группах определялась качественными и количественными методами ПЦР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что применение спрея Панавир® Инлайт в комплексной профилактике реактивации ГВИ у детей с рецидивирующими ОРВИ приводит к клиническому улучшению состояния в 77,6% случаев против 55,6% случаев в группе сравнения. Назначение данного спрея пациентам, у которых выделяется ДНК герпесвирусов в ротоглотке, приводит к уменьшению вирусной нагрузки вдвое в этом локусе. Наибольший эффект получен в отношении инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В. По данным комплексного обследования, применение спрея Панавир® Инлайт достоверно чаще приводило к переходу ГВИ в латентное состояние и поддерживало ГВИ в длительном латентном состоянии после курса ПВТ с применением препаратов прямого противовирусного действия. Полученные в ходе исследования результаты позволяют рекомендовать Панавир® Инлайт спрей в комплексной терапии ГВИ пациентам старше 1 года с выделением ДНК герпесвирусов в материале мазков из ротоглотки. ▲

Литература

- Esposito S., Jones M.H., Feleszko W. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms*. 2020;8(11):1810. DOI: 10.3390/microorganisms8111810.
- Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: учебное пособие для врачей педиатров, инфекционистов, иммунологов. Хабаровск: Полиграф — Партнер; 2016.
- Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- 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: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21.
- Мелехина Е.В. Инфекция, вызванная HUMAN BETAHERPESVIRUS 6A/B, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2019.
- Stovbun S.V., Kalinina T.S., Zlenko D.V. et al. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:743–749. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.135.

- Лукашова Л.В., Афанасьева О.И., Портнягина Е.В. и др. Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного клинического исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):131–139. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-131-139.
- Кузнецов В.И., Вялов С.С. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно? *Поликлиника*. 2009;5:85–88.
- Ткаченко Л.И., Ртищева Л.В., Дохов М.Б. и др. Новые возможности повышения эффективности терапии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):113–116. DOI: 10.17116/profmed20182105113.
- Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinf.31039.
- Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
- Пермякова А.В., Дерюшева А.Ю. Заболеваемость, вызванная Human Herpesvirus, у детей дошкольного возраста: проблемы и решения. *Детские инфекции*. 2020;4(73):50–53. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-50-53.

References

- Esposito S., Jones M.H., Feleszko W. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement. *Microorganisms*. 2020;8(11):1810. DOI: 10.3390/microorganisms8111810.
- Bokovoi A.G., Egorov A.I. Herpesvirus infections in children and parents: a textbook for pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. Khabarovsk: Poligraf — Partner; 2016 (in Russ.).
- Romantsov M.G., Yershov F.I. Frequently ill children. *Modern pharmacotherapy: A guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).
- Lysenkova M.Yu., Karazhas N.V., Melekhina E.V. et al. Herpesvirus infections in children with recurrent respiratory diseases. *Detskie Infektsii*. 2018;17(2):17–20 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-17-21.
- Melekhina Ye.V. Infection caused by HUMAN BETAHERPESVIRUS 6A/B in children: clinical and pathogenetic aspects, diagnosis and therapy: thesis. M., 2019 (in Russ.).
- Stovbun S.V., Kalinina T.S., Zlenko D.V. et al. Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity. *Int J Biol Macromol*. 2021;182:743–749. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.03.135.
- Lukashova L.V., Afanasyeva O.I., Portnyagina E.V. et al. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in children: multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical trial. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2021;66(1):131–139 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-131-139.
- Kuznetsov V.I., Vyalov S.S. Acute respiratory viral infections: how to treat and prevent effectively? *Poliklinika*. 2009;5:85–88 (in Russ.).
- Tkachenko L.I., Rtischeva L.V., Dokhov M.B. et al. New opportunities to improve the efficiency of therapy for influenza and acute respiratory viral infections. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(5):113–116 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed20182105113.
- Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinf.31039.
- Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections: Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
- Permyakova A.V., Deryusheva A.Yu. The incidence of Human Herpesvirus in preschool children: problems and solutions. *Children's Infections*. 2020;19(4):50–53 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-4-50-53.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мелехина Елена Валериевна — д.м.н., доцент по специальности «педиатрия», в.н.с. 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 шоссе, д. 11; ORCID ID 0000-0002-9238-9302.

Музыка Анна Драгиевна — к.м.н., с.н.с. 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 — м.н.с. клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-0683-8010.

Шалбарова Татьяна Васильевна — лаборант-исследователь клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3659-3592.

Контактная информация: Мелехина Елена Валерьевна, 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 23.08.2022.

Поступила после рецензирования 15.09.2022.

Принята в печать 10.10.2022

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.

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.

Tatyana V. Shalbarova — researcher technician 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 0000-0003-3659-3592.

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 interests.

Received 23.08.2022.

Revised 15.09.2022.

Accepted 10.10.2022.

Спрей для полости рта

Панавир® Инлайт

- ✓ Содержит противовирусный компонент
- ✓ Успокаивает раздраженную слизистую
- ✓ Способствует регенерации тканей
- ✓ Способствует уменьшению дискомфорта
- ✓ Обладает длительным защитным действием



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634

Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19

А.В. Горелов^{1,2}, А.А. Плоскирева^{1,3}, А.Д. Музыка¹¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен вопросам эволюции клинико-патогенетических особенностей новой коронавирусной инфекции COVID-19. В настоящее время ключевым звеном, определяющим основные параметры патогенеза, клиники и эпидемиологии SARS-CoV-2, является его мутагенез, приведший к естественному отбору нескольких мутаций с отчетливыми функциональными последствиями. Инфекция, вызванная вариантом омикрон, в целом сопровождается развитием меньшего числа тяжелых случаев, чем вызванная вариантами дельта и бета, большей частотой развития боли в горле, при этом частота головной боли, диареи, потери вкуса и anosмии ниже. Эволюция клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характеризуется снижением тяжести заболевания у взрослых пациентов и повышением риска госпитализации у детей, преимущественно в возрасте до 5 лет. Описанная эволюция патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 обосновывает поиск эффективных и безопасных препаратов с широким спектром противовирусного действия, разрешенных к применению у детей разных возрастных групп. К таким лекарственным средствам относится имидазолiletанамид пентандиовой кислоты, эффективность и безопасность которого в терапии широкого спектра ОРВИ и COVID-19 доказаны в ряде клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, острые респираторные вирусные инфекции, мутации, мутагенез, омикрон, дельта, имидазолiletанамид пентандиовой кислоты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Горелов А.В., Плоскирева А.А., Музыка А.Д. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):626–634. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.

Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19

A.V. Gorelov^{1,2}, A.A. Ploskireva^{1,3}, A.D. Muzyka¹¹Central 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 Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The review elucidates the evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the novel coronavirus infection COVID-19. Currently, the mutagenesis of SARS-CoV-2 which has led to natural selection of several mutations with distinct functional effects is considered as the key mechanism determining the major parameters of the disease pathogenesis, clinical course, and epidemiology. In general, as compared with the diseases caused by delta and beta variants, omicron variant infection is associated with a lower number of severe cases, a higher prevalence of sore throat and a lower prevalence of headache, diarrhea, taste loss, and anosmia. The evolution of the clinical course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is characterized by less severity of the disease in adult patients and a higher hospitalization risk in children, especially those under 5 years of age. The described evolution of pathogenetic aspects of the coronavirus disease COVID-19 supports the search for effective and safe antivirals with a broad spectrum of activity approved for using in children of different age groups. The list of such medications includes pentanedioic acid imidazolyl ethanamide. Its efficacy and safety have been proven for the treatment of a wide range of acute viral respiratory infections and COVID-19 in multiple clinical trials.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, acute viral respiratory infections, mutations, mutagenesis, omicron, delta, pentanedioic acid imidazolyl ethanamide.

FOR CITATION: Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Muzyka A.D. Evolution of the clinical and pathogenetic characteristics of the coronavirus disease COVID-19. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):626–634 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус SARS-CoV-2 впервые был обнаружен в декабре 2019 г. В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила распространение этой инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 г. — пандемией. На момент написания статьи в мире зарегистрировано более 640 млн случаев заболевания и более 6,6 млн летальных исходов.

Геном вируса был полностью расшифрован в январе 2020 г. и зарегистрирован в базе данных GenBank. За период изучения новой коронавирусной инфекции было зарегистрировано большое число геновариантов возбудителя, часть из которых стала значимой и получила всемирное распространение. Изменение генетических свойств вируса неизбежно должно влиять на патогенетические особенности инфекционного процесса и клинические проявления инфекции.

ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ COVID-19

Сравнительное исследование клинических проявлений COVID-19, проведенное в Китае, показало, что значимыми отличиями в клинической картине между геновариантами дельта и омикрон являются (см. таблицу) [1]:

- ♦ у лиц, переболевших геновариантом омикрон, — более молодой возраст, более выраженная лейкопения, более высокие уровни тромбокриты (риск тромбозов), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) 6;
- ♦ у лиц, переболевших геновариантом дельта, — более частая бессимптомная форма, лихорадка, кашель, головная боль, заложенность носа, аносмия, агевзия, диарея.

Значимые отличия в клинической картине между геновариантами бета и омикрон:

- ♦ у лиц, переболевших геновариантом омикрон, — более частая легкая форма инфекции, более высокие уровни СРБ, тромбокриты (риск тромбозов), большая частота лихорадки, кашля, боли в горле, заложенности носа, ринита;
- ♦ у лиц, переболевших геновариантом бета, — более выраженная лейкопения, более частая агевзия, диарея.

Во время циркуляции варианта омикрон значимо возросла потребность в госпитализации детей. Госпитализированные пациенты были в основном в возрасте до 5 лет (90% против 71% всех детей во время волн омикрона и дельты соответственно) и, как правило, имели меньше сопутствующих заболеваний (56% против 79% во время волн омикрона и дельты соответственно, $p=0,20$). Вариант омикрон характеризовался отличной от варианта дельта клинической картиной, со значительно более высокой и часто плохо переносимой температурой тела ($p=0,03$) и усилением симптомов со стороны пищеварительной системы ($p=0,01$) [2].

Таким образом, инфекция, вызванная вариантом омикрон, в целом сопровождается развитием меньшего числа тяжелых случаев, чем вызванная вариантами дельта и бета, большей частотой развития боли в горле, при этом частота головной боли, диареи, потери вкуса и аносмии ниже. При инфекции, вызванной омикроном, отмечались статистически значимо более высокие уровни СРБ ($p<0,0001$) и SARS-CoV-2-специфических IgG ($p<0,0001$), чем при инфицировании дельта- и бета-вариантами (см. таблицу). Тромбокрит у пациентов с вариантом

омикрон был статистически значимо выше, чем у пациентов с дельта- и бета-вариантами (0,05 против 0,03 и 0,03 соответственно, $p<0,0001$). Уровни ИЛ-6 у пациентов в группе омикрона были выше, чем у пациентов в группе дельта ($p<0,0001$) (см. таблицу), что подтверждает проведенные ранее при гриппе исследования по адаптивным свойствам ИЛ-6 при вирусных инфекциях.

При этом клиническая картина инфекции, вызванной вариантом омикрон, у детей характеризуется более тяжелым течением, обусловленным в первую очередь высокой лихорадкой и поражением желудочно-кишечного тракта.

ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ COVID-19

В настоящее время ключевым звеном, определяющим основные параметры патогенеза, клиники и эпидемиологии SARS-CoV-2, является его мутагенез, приведший к естественному отбору нескольких мутаций с отчетливыми функциональными последствиями. Первая хорошо изученная замена, D614G, стала доминирующей и в настоящее время присутствует в большинстве вариантов, играя важную роль в усилении репликации вируса [3]. Другая замена, N501Y, конвергентно эволюционировала в варианты альфа (B.1.1.7), бета (B.1.351), гамма (P.1) и омикрон (B.1.1.529). N501Y усиливает взаимодействие спайк-белка с рецептором ACE2 человека [4, 5]. Многочисленные другие исследования показали, что среди пациентов, инфицированных вариантом дельта (B.1.617.2), была более высокая доля госпитализированных в отделение интенсивной терапии, а также умерших из-за наличия девяти мутаций в спайковом белке SARS-CoV-2 [6, 7]. Сообщалось, что омикрон, содержащий наибольшее количество мутаций в спайк-белке по сравнению с другими существующими геновариантами, вызывает более мягкий фенотип заболевания, чем дельта-вариант [8, 9].

Исследование на кошках показало, что после интраназальной инокуляции SARS-CoV-2 D614G или вариантом дельта кошки становились сонливыми, у них повышалась температура тела, в то время как инфицированные омикроном животные имели субклинические проявления и, как и животные в контрольной группе (ложное заражение), набирали вес в течение всего эксперимента. У кошек, интраназально инокулированных SARS-CoV-2 D614G и вариантом дельта, регистрировали более высокие уровни вирусывыделения в отделяемом из полости носа, тогда как у животных, инокулированных омикроном, наблюдались существенно более низкие уровни вирусывыделения, распределения вируса в тканях и меньшая вирусная нагрузка в тканях. Ответы на нейтрализующие антитела (nAbs) были выше у кошек, зараженных SARS-CoV-2 D614G или дельта. SARS-CoV-2 D614G- и дельта-вариантная инфекция индуцировали выработку воспалительных цитокинов, включая высокий уровень ИЛ-2, гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора, нейтрофильного хемоаттрактанта на 3-й день после заражения и ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, нейтрофильного хемоаттрактанта на 7-й день после заражения [10].

F. Tarrés-Freixas et al. [11] инфицировали трансгенных мышей K18-hACE2 изолятами B.1, B.1.351/бета, B.1.617.2/дельта и BA.1.1/омикрон и продемонстрировали гетерогенную инфекционность и патогенез инфекции.

Таблица. Сравнительная оценка клинических особенностей COVID-19, вызванной разными геновариантами коронавируса [1]**Table.** Comparative assessment of Clinical characteristics of COVID-19 caused by different coronavirus genetic variants [1]

Параметр Parameter	Омикрон Omicron (n=310)	Дельта Delta (n=96)	Бета Beta (n=326)	p
Возраст, годы / Age, years	35 (11-53) ^{a,b,c}	42,5 (28-56,5)	52,5 (42-64)	<0,0001
Пол: / Gender:				
женский / female	174 (56,13)	53 (55,21)	158 (48,47)	
мужской / male	136 (43,87)	43 (44,79)	168 (51,53)	
Вакцинация, доза / Vaccination, dose	2 (2-3)	2 (2-2)	0 (0-0)	<0,0001
Клиническое течение: / Clinical classifications:				
бессимптомная / asymptomatic	10 (3,23) ^{b,c}	4 (4,17)	102 (31,29)	
легкая степень / mild	179 (57,74)	48 (50,00)	53 (16,26)	
умеренная степень / moderate	118 (38,06)	43 (44,79)	171 (52,45)	<0,0001
тяжелая степень / severe	3 (0,97)	1 (1,04)	0	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л / White blood cell, ×10 ⁹ /L	5,405 (4,36-7,01) ^{a,b,c}	6,18 (5-7,35)	5,04 (4,05-6,25)	<0,0001
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л / Lymphocyte count, ×10 ⁹ /L	1,48 (1-2,01)	1,2 (0,5-2,5)	1,555 (1,19-1,95)	0,0907
Нейтрофилы, % / Neutrophil, %	55,35 (45,7-64,65)	59,7 (50,8-67,2)	56,95 (50,8-64,3)	0,0449
СРБ, мг/л / CRP, mg/L	2,86 (0,91-7,37) ^{b,c}	2,44 (0,50-7,68)	0,5 (0,499-5,67)	<0,0001
ИЛ-6, пг/мл / IL-6, pg/mL	6,5 (4,7-10,1)	2,84 (1-5,62)	5,22 (2,43-16,87)	<0,0001
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/mL	0,05 (0,04-0,08) ^{a,b}	0,03 (0,02-0,04)	0,03 (0,02-0,05)	<0,0001
CD4, клеток/мкл / CD4, cell/μL	548,42 (366,23-788,86)	618,5 (425-776)	581,5 (462,5-841,5)	0,4511
CD8, клеток/мкл / CD8, cell/μL	334,28 (186,65-519,16)	372 (286-526)	347 (241-490)	0,2788
IgG	0,87 (0,24-20,99) ^{a,b}	0,49 (0,43-0,58)	0,39 (0,06-6,25)	<0,0001
IgM	2,0625 (0,195-29,94) ^{b,c}	3,15 (0,47-17,11)	1,1 (0,08-7,41)	<0,0001
Симптомы / Symptoms				
Лихорадка: / Fever:				
да / yes	122 (39,35) ^{a,b,c}	59 (61,46)	58 (17,79)	
нет / no	188 (60,65)	37 (38,54)	268 (82,21)	<0,0001
Кашель: / Cough:				
да / yes	151 (48,71) ^{a,b,c}	82 (85,42)	117 (35,89)	
нет / no	159 (51,29)	14 (14,58)	209 (64,11)	<0,0001
Боль в горле: / Sore throat:				
да / yes	118 (38,06) ^{b,c}	30 (31,25)	24 (7,36)	
нет / no	192 (61,94)	66 (68,75)	302 (92,64)	<0,0001
Головная боль: / Headache:				
да / yes	21 (6,77) ^a	15 (15,63)	25 (7,67)	
нет / no	289 (93,23)	81 (84,38)	301 (92,33)	0,0197
Мышечная болезненность: / Muscular soreness:				
да / yes	16 (5,16)	7 (7,29)	14 (4,29)	
нет / no	294 (94,84)	89 (92,71)	312 (95,71)	0,4752
Заложенный нос: / Stuffy nose:				
да / yes	28 (9,03)	20 (20,83)	8 (2,45)	
нет / no	282 (90,97)	76 (79,17)	318 (97,55)	<0,0001
Насморк: / Running nose:				
да / yes	31 (10,00)	17 (17,71)	14 (4,29)	
нет / no	279 (90,00)	79 (82,29)	312 (95,71)	<0,0001
Потеря вкуса: / Taste loss:				
да / yes	2 (0,65)	21 (21,88)	9 (2,76)	
нет / no	308 (99,35)	75 (78,13)	317 (97,24)	<0,0001

Окончание таблицы

Table (continued)

Параметр Parametr	Омикрон Omicron (n=310)	Дельта Delta (n=96)	Бета Beta (n=326)	р
Симптомы / Symptoms				
Аносмия: / Anosmia:				
да / yes	5 (1,61)	23 (23,96)	6 (1,84)	<0,0001
нет / no	305 (98,39)	73 (76,04)	320 (98,16)	
Диарея: / Diarrhea:				
да / yes	10 (3,23)	14 (14,58)	12 (3,68)	<0,0001
нет / no	300 (96,77)	82 (85,42)	314 (96,32)	

Примечание. «a» означает, что различия между группами пациентов с инфекцией, вызванной вариантом омикрон и вариантом дельта, являются статистически значимыми; «b» означает, что различия между группами пациентов с инфекцией, вызванной вариантом омикрон и вариантом бета, являются статистически значимыми; «c» означает, что различия между группами пациентов с инфекцией, вызванной вариантом дельта и вариантом бета, являются статистически значимыми; данные представлены как n (%) или среднее (диапазон).

Note. “a” indicates that the difference between omicron group and delta group are statistically significant; “b” indicates that the difference between omicron group and beta group are statistically significant; “c” indicates that the difference between delta group and beta group are statistically significant. CRP — C-reactive protein; data are shown as number (%) or mean (range).

Авторы установили, что В.1,351/бета-вариант был наиболее патогенным, в то время как ВА.1,1/омикрон характеризовался снижением вирусной РНК и отсутствием основных видимых клинических признаков.

На трансгенных мышах, экспрессирующих человеческий ангиотензинпревращающий фермент 2 (hACE2), было изучено пространственно-временное распределение и патоморфологические особенности инфекции центральной нервной системы (ЦНС) после интраназального заражения вариантами SARS-CoV-2, а также после предшествующей вирусной инфекции гриппа А. За исключением варианта омикрон, как обнаружили авторы, все остальные варианты распространялись в ЦНС. Инфекция ограничивалась нейронами и, по-видимому, распространялась из обонятельной луковицы главным образом в базально ориентированные отделы головного мозга и в спинной мозг, независимо от экспрессии ACE2 и без признаков гибели нейрональных клеток, повреждения аксонов или демиелинизации. В то же время постоянно наблюдались активация микроглии, микроглиоз и легкая воспалительная реакция с преобладанием макрофагов и Т-клеток, сопровождающаяся апоптотической гибелью эндотелиальных, микроглиальных и иммунных клеток без очевидной инфекции в них. Микроглиоз и апоптоз иммунных клеток указывают на потенциальную роль микроглии в патогенезе и вирусном эффекте при COVID-19 и возможном нарушении неврологических функций, особенно при long-COVID [12].

В исследовании на биоптатах тканей человека *in vitro* и тканей хомяков *in vivo* был выявлен переход тропизма от обонятельного к респираторному эпителию по мере эволюции вируса. Анализ каждого варианта показал, что SARS-CoV-2 WA1 или дельта поражал часть обонятельных нейронов в дополнение к основным клеткам-мишеням. Дельта-вариант обладает более широкой способностью к клеточной инвазии в подслизистую оболочку, в то время как омикрон дольше задерживается в синоназальном эпителии [13].

Еще в одном исследовании, на мышах, оценивали патогенез вариантов SARS-CoV-2, экспрессирующих ACE2 (K18-hACE2). Восеминедельных мышей K18-hACE2 инокулировали интраназально вирусом В.1 или В.1.1.7 (альфа),

В.1.351 (бета), В.1.617.2 (дельта) или В.1.1.529 (омикрон). Полученные авторами результаты демонстрируют, что вирусы В.1.1.7, В.1.351 и В.1.617.2 обладают существенно большей летальностью, чем штамм В.1, у мышей K18-hACE2. Заражение вариантами В.1.1.7, В.1.351 и В.1.617.2 приводило к значительно более высоким титрам вируса в легких и головном мозге мышей по сравнению с вирусом В.1. Интересно, что у мышей, инфицированных вариантом В.1.1.529, наблюдались менее тяжелые клинические признаки и высокая выживаемость. В ходе исследования обнаружили, что репликация В.1.1.529 (омикрон) была значительно ниже в легких и головном мозге инфицированных мышей по сравнению с другими вариантами вируса. Уровни транскрипции цитокинов и хемокинов в легких В.1- и В.1.1.529-инфицированных мышей были значительно ниже, чем у мышей, зараженных другими вариантами [14].

Было установлено, что вариант омикрон вызывает гораздо меньшую обонятельную дисфункцию, чем предыдущие варианты. Новые мутации делают его более гидрофобным и щелочным по сравнению с предыдущими вариантами, что может уменьшить проникновение слоя слизи и, следовательно, может вызывать снижение инфицирования обонятельного эпителия [15].

Механизмы, лежащие в основе аносмии при COVID-19, включают высокую аффинность связывания вируса с ACE2 и эффективное слияние мембраны вируса с хозяином, что в совокупности приводит к высокой эффективности проникновения вируса в ненейронные клетки обонятельного эпителия в полости носа. Этот вывод дополнительно подтверждается структурными данными белка о мутации D614G, которая предсказывает усиленное проникновение вируса в клетку хозяина из-за снижения преждевременного выпадения спайков, независимого от клеток-мишеней (что делает более доступными триммеры спайков для связывания ACE2), а также за счет усиления стадии слияния мембран. Суммарный эффект всех 15 мутаций, присутствующих в рецепторсвязывающем домене шипа омикрона, существенно не изменяет его сродство к рецептору ACE2. Следовательно, снижение обоняния омикроном не может быть связано с более низким связыванием ACE2.

Важно отметить, что вирусы могут использовать 2 различных пути проникновения в клетку: один — слияние поверхностных мембран с участием протеазы, экспрессирующей трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2), а другой — слияние эндосомальных мембран через катепсины. Омикрон может использовать оба пути проникновения, но предпочитает эндосомальный путь слиянию мембран, опосредованному TMPRSS2. Это говорит о том, что он обладает более низкой эффективностью проникновения в клетки из-за более низкого слияния мембран в типах клеток, которые устойчиво экспрессируют TMPRSS2. В целом новые мутации минимально изменяют аффинность связывания с рецептором, но эффективность проникновения в клетку хозяина снижается в клетках, экспрессирующих протеазу TMPRSS2. Поскольку клетки в обонятельном эпителии в избытке экспрессируют TMPRSS2, эти основные клетки-мишени в обонятельном эпителии могут меньше заражаться новым вариантом омикрон [14].

Репликация омикрона заметно ослаблена как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Такое тканеспецифическое различие в вирулентности омикрона, по-видимому, также относится к обонятельному эпителию. Омикрон вызывает лишь легкую инфекцию слизистой оболочки полости носа, но обуславливает значительное поражение слизистой оболочки дыхательных путей у хомяков, хотя конкретные типы клеток, которые инфицируются в обонятельном эпителии после инокуляции омикроном, еще предстоит идентифицировать.

Вариант омикрон имеет некоторые общие черты с коронавирусом SARS-1 (SARS-CoV-1), в основном более высокую зависимость от эндосомального пути проникновения в клетку и более низкую фузигенную активность мембраны вируса-хозяина. Способность вариантов SARS-CoV-2 альфа и дельта вызывать быструю аносмию может потребовать пути проникновения в клетки TMPRSS2 и высокой способности к слиянию мембран в сочетании с эффективным расщеплением фурина, и только этот путь может обеспечить повышенную инфекционность, необходимую для быстрой индукции аносмии при COVID-19. SARS-CoV-1 и вариант омикрон, по-видимому, не вызывают частой аносмии, поскольку они используют менее эффективный эндосомальный путь. Почему эндосомальный путь проникновения во вспомогательные клетки не является эффективным способом заражения этим типом клеток? Клетки разработали стратегии предотвращения проникновения вирусов на стадии эндоцитоза путем экспрессии эндосомальных факторов рестрикции, таких как трансмембранные белки, индуцируемые интерфероном. Обонятельные опорные клетки могут экспрессировать такие факторы и, следовательно, могут быть лучше защищены от проникновения эндосомального вируса, но более восприимчивы к проникновению на поверхность клеток, опосредованному TMPRSS2.

Для относительно нормального обоняния требуется всего 5–10% функциональных обонятельных нейронов. Следовательно, незначительные изменения в проникновении слизи или эффективности проникновения в клетки могут оказать значительное (усиленное) влияние на достижение этого порога. Чтобы вызвать аносмию, можно подсчитать, что вирус должен уничтожить в течение 3–4 дней (до их регенерации) не менее 90% всех поддерживающих клеток. Из-за вышеупомянутых механизмов омикрому

и штамму D614 может быть трудно устранить 90% клеток, и тогда инфицированные пациенты не будут испытывать аносмии [15].

М. Taquet et al. [16] провели оценку неврологического и психиатрического риска после заражения SARS-CoV-2 до и после появления вариантов альфа (B.1.1.7), дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529). Профили риска были схожими непосредственно до и сразу после появления альфа-варианта (n=47 675 в каждой когорте). Сразу после (по сравнению с незадолго до) появления дельта-варианта (n=44 835 в каждой когорте) наблюдался повышенный риск ишемического инсульта, эпилепсии или судорог, когнитивного дефицита, бессонницы и тревожных расстройств, что усугублялось увеличением смертности. При циркуляции омикрона (n=39 845 в каждой когорте) смертность была ниже, чем непосредственно перед появлением этого варианта, но риски неврологических и психиатрических исходов оставались одинаковыми.

Нарушения гемостаза могут быть результатом тромбоцитопении при COVID-19. В связи с возникновением тромбоцитопении при COVID-19 патофизиология тромбоцитопении при COVID-19 в настоящее время стала важной темой в исследованиях крови. Важным возможным патогенезом является молекулярная мимикрия. В вариантах COVID-19 может произойти изменение спайка и измениться влияние на молекулярную мимикрию, что может дополнительно указывать на ассоциацию с тромбоцитопенией. R. Mungmunpuntipantip et al. [17] оценили степень молекулярной мимикрии между спайковым белком SARS-CoV-2 и человеческим тромбоцитиним дикого типа и важными вариантами COVID-19. Авторы использовали анализ молекулярного сходства для оценки влияния мутаций в вариантах SARS-CoV-2. Омикрон демонстрировал самый низкий показатель сходства из всех вариантов. Меньшие показатели сходства в вариации могут означать более низкий уровень имитации. В результате, вероятно, проблема тромбоцитопении, связанной с COVID-19, при этом варианте SARS-CoV-2 будет выражена в меньшей степени. Теми же авторами исследовалось изменение сродства к связыванию с рецептором ACE2 в вариантах SARS-CoV-2 бета, дельта и омикрон. Согласно результатам анализа наблюдается изменение сродства связывания с рецептором в каждом изученном мутировавшем варианте по сравнению с классическим диким типом SARS-CoV-2. Исследование показало, что омикрон имеет большую степень изменения, чем хорошо известные значимые варианты бета и дельта. В результате модификации аффинности предполагается быстрое распространение из-за более простой передачи. Тем не менее авторы исследовали аффинность только с помощью биоинформатического анализа, поэтому для подтверждения полученных результатов требуются дальнейшие исследования [18]. Кроме того, было показано изменение электростатических взаимодействий между рецепторсвязывающим доменом коронавируса SARS-CoV-2 и рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2. Наибольшие изменения были обнаружены в варианте омикрон, за которым следуют варианты дельта и бета. Вариант омикрон более трансмиссивен, чем дикий тип и другие варианты [19].

Y.N. Zhang et al. [20] в исследовании на хомяках и мышах оценили, может ли вариант SARS-CoV-2 омикрон использовать mACE2 в качестве входного рецептора. В ходе

этой работы клетки ВНК-21, экспрессирующие mACE2 или hACE2, использовали для оценки вирусной инфекционности. Клетки ВНК-21 трансфицировали экспрессирующей плазмидой pCAGGS-mACE2 или pCAGGS-hACE2 за 24 ч до заражения SARS-CoV-2 (WIV04) или вариантом омикрон при множественности заражения (MOI) 0,01. В отличие от WIV04, который был репликативным только в hACE2-трансфицированных клетках ВНК-21, инфекция варианта омикрон продуцировала SARS-CoV-2 нуклеокапсидный белок (NP) позитивные клетки как в hACE2, так и в mACE2 трансфицированных клетках с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа с использованием SARS-CoV-2 NP-специфических антител. Экспрессия mACE2 или hACE2 в трансфицированных клетках ВНК-21 была подтверждена иммуноферментным анализом с антителом S-tag. В использованных в качестве отрицательного контроля наивных клетках ВНК-21, инфицированных вариантом WIV04 или омикроном, не наблюдалось вирусных антиген-позитивных клеток. Результаты показали, что SARS-CoV-2 омикрон может также использовать mACE2 в качестве входного рецептора для вирусной инфекции помимо общего рецептора hACE2, используемого другими вариантами.

Омикрон BA.1 обладает более высоким сродством к ACE2 по сравнению с дельтой, что обеспечивает значительное отклонение от терапевтических моноклональных и вызванных вакциной поликлональных нейтрализующих антител после двух доз [21, 22]. Шип омикрона неэффективно использует клеточную протеазу TMPRSS2, которая способствует проникновению в клетки через слияние плазматической мембраны, с большей зависимостью от проникновения клеток через эндоцитарный путь. В соответствии с неоптимальным расщеплением S1/S2 и невозможностью использования TMPRSS2 образование синцития шипом омикрона было существенно нарушено по сравнению с дельта-шипом. Менее эффективное расщепление шипов омикрона в S1/S2 связано со сдвигом клеточного тропизма в сторону от экспрессирующих TMPRSS2 клеток, что имеет значение для измененного патогенеза.

Микротромбоз легочных капилляров рассматривался в качестве основного патогенетического фактора, приводящего к тяжелой форме COVID-19. При патоморфологических исследованиях сообщалось об эндотелиите, но в литературе обсуждается вопрос, вызван ли он инфекцией эндотелиальных клеток SARS-CoV-2. Гибридизация РНК *in situ* использовалась для выявления вирусной РНК и идентификации типов инфицированных клеток в легочной ткани 40 умерших от COVID-19 пациентов. Кодирующая белок SARS-CoV-2 РНК, содержащая шипы, демонстрировала неуклонно снижающееся количество сигналов в течение 3 нед. В исследовании анализировались варианты альфа (В.1.1.7), дельта (В.1.617.2) и омикрон (В.1.1.529). Вирусная РНК была обнаружена в основном в альвеолярных макрофагах и легочных эпителиальных клетках, в то время как даже в случаях с высокой вирусной нагрузкой наблюдались только единичные вирус-положительные эндотелиальные клетки, что позволяет предположить, что вирусная инфекция эндотелиальных клеток не является ключевым фактором развития микротромбоза легочных капилляров [23]. Предполагается, что тромбоциты экспрессируют как ACE2, так и TMPRSS2, а вирусный спайковый белок способен непосредственно усиливать активацию тромбоцитов [24], притом что измененная

функция тромбоцитов сама по себе может быть вовлечена в патогенез тромботических осложнений при тяжелой форме COVID-19.

Ранее считалось, что тромботические или тромбоэмболические осложнения редко развиваются у педиатрических пациентов с COVID-19 [25]. В период циркуляции варианта омикрон в Испании описано 2 случая тромбоза церебрального венозного синуса у детей [26]. Таким образом, на фоне развития у детей более тяжелых форм инфекции, вызванной омикроном, требуется более пристальное внимание со стороны педиатров.

Описанная эволюция патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 обосновывает поиск эффективных и безопасных препаратов с широким спектром противовирусного действия, разрешенных к применению для детей разных возрастных групп. К таковым относится имидазолэтанамид пентандиовой кислоты (препарат Ингавирин®, АО «Валента Фарм», Россия). Данное лекарственное средство хорошо зарекомендовало себя в терапии широкого спектра острых респираторных вирусных инфекций у взрослых и детей от полугода до 17 лет [27–29] и доказало свою эффективность в отношении новой коронавирусной инфекции в рамках многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [30]. Учитывая клинические преимущества, продемонстрированные в данном исследовании, Ингавирин® включили в перечень препаратов, рекомендованных к применению, который указан во «Временных методических рекомендациях: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эволюция клинического течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, характеризуется снижением тяжести заболевания у взрослых пациентов и повышением риска госпитализаций у детей, преимущественно в возрасте до 5 лет. Клинические проявления инфекции, вызванной вариантом омикрон, у взрослых характеризуются меньшей частотой развития аносмии, агевзии, симптомов интоксикации, диареи. Значимым отличительным признаком инфекции, вызванной вариантом омикрон, является боль в горле.

Данные клинические проявления связаны с изменением генетических характеристик вируса, влияющих на патогенез инфекции. Среди патогенетических особенностей инфекции, вызванной вариантом омикрон, можно выделить следующие:

- ♦ наблюдается переход тропизма от обонятельного к респираторному эпителию по мере эволюции вируса;
- ♦ новые мутации делают вариант омикрон более гидрофобным и щелочным по сравнению с предыдущими вариантами, что уменьшает его инвазию;
- ♦ характерен более низкий уровень выделения вируса и репликацией его в тканях, в первую очередь в легочной ткани;
- ♦ обладает более высоким сродством к ACE2 по сравнению с вариантом дельта, что указывает на более высокий потенциал передачи;
- ♦ вирусная инфекция эндотелиальных клеток не является ключевым фактором развития микротромбоза легочных капилляров.

Исходя из вышесказанного, можно прогнозировать эволюцию коронавируса в ходе адаптации к человеческой популяции по следующим направлениям:

- ♦ снижение вирулентности возбудителя и, как следствие, снижение летальности;
- ♦ повышение контагиозности, одним из проявлений которой может стать уменьшение доли бессимптомных форм за счет увеличения доли случаев с легким течением;
- ♦ формирование геновариантов следующего поколения, способных уходить от иммунитета к предыдущим вариантам;
- ♦ преимущественное поражение детей и лиц молодого возраста.

Эти направления эволюции какое-то время будут сохраняться в одинаковой степени, однако со временем вирус выберет более преимущественный путь эволюционирования. ▲

Литература

1. Yang W., Yang S., Wang L. et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Viol Sin.* 2022;37(5):704–715. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.014.
2. Taytard J., Prevost B., Schnuriger A. et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Causes an Unprecedented Surge in Children Hospitalizations and Distinct Clinical Presentation Compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant. *Front Pediatr.* 2022;10:932170. DOI: 10.3389/fped.2022.932170.
3. 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(4):812–827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
4. Escalera A., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S. et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):373–387.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.006.
5. Salehi-Vaziri M., Fazlalipour M., Seyed Khorrami S.M. et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs). *Arch Virol.* 2022;167(2):327–344. DOI: 10.1007/s00705-022-05365-2.
6. Lin L., Liu Y., Tang X., He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health.* 2021;9:775224. DOI: 10.3389/fpubh.2021.775224.
7. Tian D., Sun Y., Zhou J., Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol.* 2021;12:751778. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751778.
8. Saxena S.K., Kumar S., Ansari S. et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 2022;94(4):1738–1744. DOI: 10.1002/jmv.27524.
9. Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr.* 2022;89(5):490–496. DOI: 10.1007/s12098-022-04077-4.
10. Martins M., do Nascimento G.M., Nooruzzaman M. et al. The Omicron Variant BA.1.1 Presents a Lower Pathogenicity than B.1 D614G and Delta Variants in a Feline Model of SARS-CoV-2 Infection. *J Virol.* 2022;96(17):e0096122. DOI: 10.1128/jvi.00961-22.
11. Tarrés-Freixas F., Trinité B., Pons-Grífols A. et al. Heterogeneous Infectivity and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants Beta, Delta and Omicron in Transgenic K18-hACE2 and Wildtype Mice. *Front Microbiol.* 2022;13:840757. DOI: 10.3389/fmicb.2022.840757.
12. Seehusen F., Clark J.J., Sharma P. et al. Neuroinvasion and Neurotropism by SARS-CoV-2 Variants in the K18-hACE2 Mouse. *Viruses.* 2022;14(5):1020. DOI: 10.3390/v14051020.
13. Chen M., Pekosz A., Villano J.S. et al. Evolution of nasal and olfactory infection characteristics of SARS-CoV-2 variants. Preprint. *bioRxiv.* 2022;2022.04.12.487379. DOI: 10.1101/2022.04.12.487379.
14. Natekar J.P., Pathak H., Stone S. et al. Differential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Human ACE2-Expressing Mice. *Viruses.* 2022;14(6):1139. DOI: 10.3390/v14061139.
15. Butowt R., Bilińska K., von Bartheld C. Why does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in COVID-19 [published online ahead of print]. *J Infect Dis.* 2022;jiac113. DOI: 10.1093/infdis/jiac113.
16. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
17. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Pattern of molecular mimicry between spike protein of SARS CoV2 and human thrombopoietin in beta, delta and omicron variants: a basic pathophysiological process of COVID-19 related thrombocytopenia. *Am J Blood Res.* 2022;12(2):60–63.
18. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Change in binding affinity with ACE2 receptor in beta, delta and omicron SARS CoV2 variants. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2022;14(2):124–128.
19. Mungmunpantipantip R., Wiwanitkit V. Omicron variant and change of electrostatic interactions between receptor binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *World J Virol.* 2022;11(3):144–149. DOI: 10.5501/wjv.v11.i3.144.
20. Zhang Y.N., Zhang Z.R., Zhang H.Q. et al. Different pathogenesis of SARS-CoV-2 Omicron variant in wild-type laboratory mice and hamsters. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):62. DOI: 10.1038/s41392-022-00930-2.
21. Gupta R. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. *Res Sq [Preprint].* 2022;rs.3.rs-1191837. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1191837/v1. Update in: *Nature.* 2022;603(7902):706–714.
22. Meng B., Abdullahi A., Ferreira I.A.T.M. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706–714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x.
23. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE) et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. DOI: 10.1177/1747493018778713.
24. Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):793–798. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.
25. Zaffanello M., Piacentini G., Nosetti L. et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 2021;205:92–98. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
26. Vallejo S., Mendez-Echevarria A., Del Rosal T. et al. Omicron and Thrombosis in Children: Cause for Concern? *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):e252–e254. DOI: 10.1097/INF.0000000000003501.
27. Колобухина Л.В., Меркулова Л.М., Щелканов М.Ю. и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив.* 2009;81:52–54.
28. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.М. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом. *РМЖ.* 2008;22:1502.
29. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Кондюрина Е.Г. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (метаанализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). *Вопросы практической педиатрии.* 2020;15(3):106–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-11.
30. Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А. и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-

контролируемое клиническое исследование. Инфекционные болезни. 2022;20(2):6–15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15.

31. «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022).

References

- Yang W., Yang S., Wang L. et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. *Viol Sin.* 2022;37(5):704–715. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.014.
- Taytard J., Prevost B., Schnuriger A. et al. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Causes an Unprecedented Surge in Children Hospitalizations and Distinct Clinical Presentation Compared to the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant. *Front Pediatr.* 2022;10:932170. DOI: 10.3389/fped.2022.932170.
- 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(4):812–827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
- Escalera A., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S. et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission. *Cell Host Microbe.* 2022;30(3):373–387.e7. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.006.
- Salehi-Vaziri M., Fazlalipour M., Seyed Khorrami S.M. et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs). *Arch Virol.* 2022;167(2):327–344. DOI: 10.1007/s00705-022-05365-2.
- Lin L., Liu Y., Tang X., He D. The Disease Severity and Clinical Outcomes of the SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Public Health.* 2021;9:775224. DOI: 10.3389/fpubh.2021.775224.
- Tian D., Sun Y., Zhou J., Ye Q. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape. *Front Immunol.* 2021;12:751778. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751778.
- Saxena S.K., Kumar S., Ansari S. et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 2022;94(4):1738–1744. DOI: 10.1002/jmv.27524.
- Singhal T. The Emergence of Omicron: Challenging Times Are Here Again! *Indian J Pediatr.* 2022;89(5):490–496. DOI: 10.1007/s12098-022-04077-4.
- Martins M., do Nascimento G.M., Nooruzzaman M. et al. The Omicron Variant BA.1.1 Presents a Lower Pathogenicity than B.1 D614G and Delta Variants in a Feline Model of SARS-CoV-2 Infection. *J Virol.* 2022;96(17):e0096122. DOI: 10.1128/jvi.00961-22.
- Tarrés-Freixas F., Trinité B., Pons-Grifols A. et al. Heterogeneous Infectivity and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants Beta, Delta and Omicron in Transgenic K18-hACE2 and Wildtype Mice. *Front Microbiol.* 2022;13:840757. DOI: 10.3389/fmicb.2022.840757.
- Seehusen F., Clark J.J., Sharma P. et al. Neuroinvasion and Neurotropism by SARS-CoV-2 Variants in the K18-hACE2 Mouse. *Viruses.* 2022;14(5):1020. DOI: 10.3390/v14051020.
- Chen M., Pekosz A., Villano J.S. et al. Evolution of nasal and olfactory infection characteristics of SARS-CoV-2 variants. Preprint. *bioRxiv.* 2022;2022.04.12.487379. DOI: 10.1101/2022.04.12.487379.
- Natekar J.P., Pathak H., Stone S. et al. Differential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Human ACE2-Expressing Mice. *Viruses.* 2022;14(6):1139. DOI: 10.3390/v14061139.
- Butowt R., Bilińska K., von Bartheld C. Why does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in COVID-19 [published online ahead of print]. *J Infect Dis.* 2022;jiac113. DOI: 10.1093/infdis/jiac113.
- Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
- Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Pattern of molecular mimicry between spike protein of SARS CoV2 and human thrombopoietin in beta, delta and omicron variants: a basic

- pathophysiological process of COVID-19 related thrombocytopenia. *Am J Blood Res.* 2022;12(2):60–63.
- Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Change in binding affinity with ACE2 receptor in beta, delta and omicron SARS CoV2 variants. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2022;14(2):124–128.
 - Mungmunpuntipantip R., Wiwanitkit V. Omicron variant and change of electrostatic interactions between receptor binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. *World J Virol.* 2022;11(3):144–149. DOI: 10.5501/wjv.v11.i3.144.
 - Zhang Y.N., Zhang Z.R., Zhang H.Q. et al. Different pathogenesis of SARS-CoV-2 Omicron variant in wild-type laboratory mice and hamsters. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):62. DOI: 10.1038/s41392-022-00930-2.
 - Gupta R. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. *Res Sq [Preprint].* 2022;rs.3.rs-1191837. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1191837/v1. Update in: *Nature.* 2022;603(7902):706–714.
 - Meng B., Abdullahi A., Ferreira I.A.T.M. et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature.* 2022;603(7902):706–714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x.
 - From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE) et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Int J Stroke.* 2018;13(6):612–632. DOI: 10.1177/1747493018778713.
 - Yu F., Yan L., Wang N. et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):793–798. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.
 - Zaffanello M., Piacentini G., Nosetti L. et al. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thromb Res.* 2021;205:92–98. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.07.011.
 - Vallejo S., Mendez-Echevarria A., Del Rosal T. et al. Omicron and Thrombosis in Children: Cause for Concern? *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(5):e252–e254. DOI: 10.1097/INF.0000000000003501.
 - Kolobukhina L.V., Merkulova L.M., Shchelkanov M.Yu. Efficiency of Ingavirin in the treatment of influenza in adults. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2009;81:52–54 (in Russ.).
 - Kolobukhina L.V., Malyshev N.A., Merkulova L.M. Study of the efficacy and safety of the new antiviral drug Ingavirin in the treatment of patients with influenza. *RMJ.* 2008;22:1502 (in Russ.).
 - Geppe N.A., Malakhov A.B., Kondyurina E.G. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). *Vopr. prakt. pediatrics. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2020;15(3):106–114 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114.
 - Gorelov A.V., Malyavin A.G., Antonova E.A. et al. efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentanedioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infectious diseases.* 2022;20(2):6–15 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15.
 - "Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19)". Version 16 (08/18/2022) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Плоскирева Антонина Александровна — д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

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.

Контактная информация: Плоскирева Антонина Александровна, e-mail: antoninna@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.09.2022.

Поступила после рецензирования 28.09.2022.

Принята в печать 21.10.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandr V. Gorelov — Academician of RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, 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; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Antoninna A. Ploskireva — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Activity, 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; Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

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.

Contact information: Antoninna A. Ploskireva, e-mail: antoninna@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 05.09.2022.

Revised 28.09.2022.

Accepted 21.10.2022.



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-
ИНФЕКЦИОНИСТОВ

XXI Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

15–16 декабря 2022 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, 2

Уважаемые коллеги!

15–16 декабря 2022 года в гостинице «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2) состоится XXI Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- НП «Национальная медицинская палата»
- ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия постдипломного образования
- Первый московский медицинский университет им. И.М.Сеченова
- Институт иммунологии ФМБА России
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Научно-исследовательский институт гриппа
- Медицинский факультет Российского университета дружбы народов
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора
- Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского
- ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН
- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи
- ФГБУ «Национальный исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
- ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной»
- ГБУЗ «Центр медицинской профилактики» ДЗМ
- Союз педиатров России
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ
- Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России
- ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ
- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ
- ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского» ДЗМ
- ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой»

Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
- Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
- Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
- Туберкулез у детей и подростков
- Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
- ВИЧ-инфекция
- Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
- Инфекционная патология в практике участкового педиатра
- Медицина путешествий

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **1 ноября 2022 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.child.congress-infection.ru

Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте www.child.congress-infection.ru (подробная информация о вариантах регистрации будет размещена на сайте). Предварительная регистрация участников через сайт будет открыта с **1 сентября 2022 года**.

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очных образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Тезисы должны быть высланы через сайт www.child.congress-infection.ru не позднее **1 ноября 2022 г.** (правила оформления тезисов будут размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются. Тезисы должны удовлетворять требованиям оригинальности и не допускать плагиата. Предоставленные тезисы не должны быть ранее опубликованы и не могут быть одновременно предоставлены для публикации в иные сборники. Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

Конкурс молодых ученых «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо до **15 ноября 2022 г.** прислать по адресу: ci-journal@mail.ru в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы, тема письма: «Конкурс молодых ученых».

Научные работы представляются на конкурс одним автором и оформляются согласно требованиям к статьям журнала «Детские инфекции».

Рукописи диссертационных работ на конкурс не принимаются.

Работы, удостоенные ранее Государственных премий, премий Правительства РФ, а также премий и медалей РАН, на соискание премии для молодых ученых не принимаются.

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 15–16 декабря 2022 г. Постеры размером 120 см (горизонталь) x 80 см (вертикаль) должны быть размещены авторами на стендах 15 декабря с 10.00 до 13.00. Подведение итогов конкурса состоится на заключительном пленарном заседании Конгресса детских инфекционистов России 16 декабря 2022 года.

E-mail: ci-journal@mail.ru

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

www.child.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: childinf@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный
информационный спонсор

Династия
www.phdynasty.ru

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-635-642

Опыт применения азоксимера бромида для профилактики острых респираторных заболеваний и COVID-19 у взрослых из группы повышенного риска инфицирования (медицинских работников «красной зоны»): метаанализ контролируемых клинических исследований

Х.Г. Омарова¹, А.А. Плоскирева^{1,2}, И.А. Агаркова¹, А.В. Горелов^{1,3}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: метаанализ результатов клинических исследований применения азоксимера бромида для профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) и новой коронавирусной инфекции COVID-19 для обобщенной оценки эпидемиологической эффективности азоксимера бромида у взрослых, подверженных повышенному риску инфицирования, — у медицинских работников «красной зоны».

Материал и методы: поиск клинических исследований препарата азоксимера бромид проводился в русскоязычных и международных источниках. Для идентификации контролируемых исследований включали электронные базы данных PubMed, Embase, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, научную электронную библиотеку «КиберЛенинка». Поиск осуществлялся с использованием ключевых терминов: «азоксимера бромид», «инфекция дыхательных путей», «COVID-19», «профилактика» и «взрослые» (до мая 2022 г.), «медработники», «медперсонал». Также у компаний-производителей были запрошены отчеты о клинических исследованиях препаратов, содержащих азоксимера бромид в качестве основного действующего вещества. Был проведен отбор статей и отчетов по определенным критериям, оценивался такой параметр, как частота заболеваемости ОРИ и COVID-19. Для проведения метаанализа были найдены точечные оценки эффектов, которые рассчитывались с помощью отношения шансов (ОШ).

Результаты исследования: из общего числа 64 статей и отчетов с участием более 5060 взрослых лиц в результате проведенного поиска исследований и последующего их анализа были отобраны 3 относительно однородных по дизайну клинических исследования, касающиеся азоксимера бромида и соответствующие критериям отбора. Из отобранных исследований с участием 1141 взрослого в возрасте от 18 до 69 лет основную группу составили 718 участников, которым был назначен азоксимера бромид. В группу контроля входили 423 человека. Применение азоксимера бромид повлияло на снижение заболеваемости ОРИ и COVID-19 в группах повышенного риска инфицирования (медицинских работников). У лиц, получавших азоксимера бромид, ОШ не заболеть ОРИ и COVID-19, составило 3,02 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,14–3,89), ОШ не заболеть COVID-19 составило 2,65 (95% ДИ 1,53–3,77). Во всех исследованиях авторами был отмечен благоприятный профиль безопасности азоксимера бромида.

Заключение: прием азоксимера бромид показал эпидемиологическую эффективность в группах повышенного риска инфицирования (медицинских работников), значимо снизив заболеваемость ОРИ и COVID-19, что позволяет рекомендовать его в качестве средства профилактики этих инфекций в течение эпидемиологического сезона.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые респираторные инфекции, COVID-19, метаанализ, азоксимера бромид, медицинские работники.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Омарова Х.Г., Плоскирева А.А., Агаркова И.А., Горелов А.В. Опыт применения азоксимера бромида для профилактики острых респираторных заболеваний и COVID-19 у взрослых из группы повышенного риска инфицирования (медицинских работников «красной зоны»): метаанализ контролируемых клинических исследований. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):635–642. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-635-642.

Experience with the use of Azoximer bromide for the prevention of acute respiratory infections and COVID-19 in adults from the group with a higher risk of contracting the infection ("red zone" healthcare workers): meta-analysis of controlled clinical trials

Kh.G. Omarova¹, A.A. Ploskireva^{1,2}, I.A. Agarkova¹, 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 Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: meta-analysis of the clinical trials with the use of Azoximer bromide for the prevention of acute respiratory infections (ARI) and the novel coronavirus infection COVID-19 to systematically assess the epidemiological effectiveness of Azoximer bromide in adults at a higher risk of contracting the infection — the "red zone" healthcare workers.

Patients and Methods: the search for clinical trials of Azoximer bromide was performed in the Russian-language and international sources. To identify controlled trials, the authors used such electronic databases as PubMed, Embase, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, Scientific Electronic Library, and CyberLeninka. The following keywords were used for conducting the search: Azoximer bromide, respiratory tract infection, COVID-19, prevention, and adults (through May 2022), healthcare workers, medical personnel. Also, clinical trial reports on the use of medications containing Azoximer bromide as the main active ingredient were requested from the manufacturing companies. Publications and reports were selected based on the eligibility criteria. In particular, the assessment included such a parameter as ARI and COVID-19 morbidity. Pointwise estimates of effects were found for conducting meta-analysis which were calculated using odds ratios (OR).

Results: out of the total 64 publications and reports involving over 5060 adults, three clinical trials using Azoximer bromide were selected. These trials had a relatively uniform design and matched the eligibility criteria. The selected trials included 1141 adults 18–69 years old. The treatment group comprised 718 subjects who received Azoximer bromide, and the control group included 423 individuals. The use of Azoximer bromide had the effect of reducing morbidity associated with ARI and COVID-19 in the groups at a higher risk of contracting infection (healthcare workers). For the subjects receiving Azoximer bromide, an OR of not getting sick from ARI and COVID-19 was 3.02 (95% confidence interval (CI) 2.14–3.89); in the control group an OR of not getting sick from COVID-19 was 2.65 (95% CI 1.53–3.77). The authors noted that Azoximer bromide had a good safety profile in all trials.

Conclusion: the epidemiological effectiveness of Azoximer bromide was demonstrated in the groups at a higher risk of contracting the infection (healthcare workers), as proven by the significant reduction of ARI and COVID-19 morbidity. Thus, this drug can be recommended for the prevention of the studied infections during seasonal epidemics.

KEYWORDS: acute respiratory infections, COVID-19, meta-analysis, Azoximer bromide, healthcare workers.

FOR CITATION: *Omarova Kh.G., Ploskireva A.A., Agarkova I.A., Gorelov A.V. Experience with the use of Azoximer bromide for the prevention of acute respiratory infections and COVID-19 in adults from the group with a higher risk of contracting the infection ("red zone" healthcare workers): meta-analysis of controlled clinical trials. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):635–642 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-635-642.*

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) составляют до 95–97% в структуре инфекционной заболеваемости в России, при этом 10–40% населения нашей страны заболевает ОРИ 1 и более раз в год. В РФ в 2021 г. было зарегистрировано 38,44 млн случаев ОРИ множественной и неуточненной локализации, что составило 75,8% от числа всех выявленных инфекционных и паразитарных болезней. Всего в 2021 г. переболело 26,25% населения страны (в 2020 г. — 22,7%). Раннее начало эпидемического подъема заболеваемости характеризовало эпидемический сезон по гриппу и ОРИ 2021–2022 гг. Отмечается рост заболеваемости на 26% (20 753,87 на 100 тыс. населения) в сравнении со среднемноголетним показателем предыдущего года — на 15,6% (показатель в 2021 г. составил 26 252,14 на 100 тыс. населения). Выявленные различия были статистически значимы ($p < 0,05$). Наибольшую экономическую значимость среди острых и впервые выявленных инфекционных заболеваний в прошедшем году представляли острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. По ориентировочным расчетам Роспотребнадзора, экономический ущерб от гриппа и ОРИ в 2018 г. превысил 520 млрд руб. [1], а в 2021 г. он составил уже более 758 млрд руб. и занял первое место в структуре ущерба от всех инфекционных заболеваний [2].

В сезоне 2020–2021 гг. произошла социркуляция возбудителя COVID-19, вирусов сезонных ОРИ и гриппа. В настоящее время новая коронавирусная инфекция COVID-19 остается одной из проблем здравоохранения. В РФ в августе 2022 г. было выявлено уже более 19 млн случаев COVID-19 (в 2021 г. — 9,054 млн.) в 85 регионах, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 6181,93. В структуре заболеваемости COVID-19 в 2021 г. наиболее высокие показатели приходились на возрастные группы от 30 до 49 лет (33%), от 50 до 64 лет (24%) и старше 65 лет (20%). Удельный вес возрастной группы от 0 до 17 лет составил около 23%. Среди заболевших основную часть составляли граждане пенсионного возраста (25,5%) [2].

Медицинские работники находятся в непосредственной близости к инфицированным, и вероятность заболеть у них гораздо выше по сравнению с другими, так как они

имеют дело с больными, имеющими высокую вирусную нагрузку SARS-CoV-2. Кроме этого, наличие сопутствующих заболеваний и постоянный стрессовый фактор могут способствовать более тяжелому течению инфекции. Более половины летальных исходов регистрируется среди медицинских работников младше 60 лет, а заболеваемость COVID-19 в данной популяции достигала 17% от общего числа заболевших ежемесячно в 2020 г. [3, 4]. Несмотря на принимаемые во всем мире меры по оптимизации работы медицинского персонала в условиях пандемии COVID-19, уровень заболеваемости данной категории населения остается одним из самых высоких

Во время вспышки SARS в 2002–2003 гг. 21% всех подтвержденных случаев заражения в мире пришелся именно на медицинских работников. В период пандемии COVID-19, по обобщенным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на медицинских работников, составляющих всего 3% населения, приходилось 10% от всех случаев заболевания [5]. По данным проспективного обсервационного когортного исследования, проведенного в Великобритании и США среди населения в целом, включая медицинских работников, работающих с пациентами, зараженными SARS-CoV-2, риск заболеть у них оказался в 11,6 раза выше, чем у людей, не являющихся медицинскими работниками. Причем по сравнению с риском для населения в целом, для медицинских работников, которые первыми контактируют с инфицированными пациентами, он был выше во всех медицинских учреждениях, а для тех, кто работает в стационарных условиях, был самым высоким (скорректированный относительный риск (ОР) 24,30, 95% доверительный интервал (ДИ) 21,83–27) [6].

В связи с этим вопрос поиска возможностей для профилактики инфекций в группах риска в течение последних 2 лет стоит еще более остро. Особенно с учетом того факта, что впервые в истории эпидемиологический процесс характеризуется наложением сезонных ОРИ и гриппа на фон в виде новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В настоящее время существуют обоснованные рекомендации для симптоматической и этиотропной терапии, составленные с учетом убедительной доказательной базы клинических исследований. В научной литературе появились данные

об успешном использовании такого препарата, как азоксимера бромид в качестве неспецифической профилактики не только ОРВИ, но и COVID-19. Иммуномодулирующий препарат азоксимера бромид, применявшийся в Российской Федерации для профилактики ОРВИ, был включен во временные методические рекомендации по лекарственной терапии ОРВИ в амбулаторной практике в период COVID-19 в РФ [7].

Благоприятный профиль безопасности азоксимера бромида, разработанного в Институте иммунологии РФ и применяющегося в терапии инфекционно-воспалительных респираторных заболеваний уже более 22 лет, доказан. Комплексный иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект продемонстрирован в многочисленных клинических исследованиях. Включение азоксимера бромида в комплексную терапию ОРВИ и других респираторных инфекций способствовало сокращению срока до нормализации температуры тела, уменьшению симптомов интоксикации, снижению числа осложнений и частоты ОРВИ по сравнению со стандартной терапией [8]. Было показано, что азоксимера бромид повышает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов [9, 10], ускоряет созревание дендритных клеток и их миграцию в лимфоидные органы с последующим развитием адаптивного иммунного ответа, сопровождающегося высоким уровнем продукции антител и нормализацией показателей Т-клеточного звена (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) иммунитета. Он также повышает активность натуральных киллеров, потенцируя их способность к дегрануляции, что является критически важным в противовирусном иммунном ответе. Кроме того, недавно было открыто еще одно важное свойство азоксимера бромида — способность подавлять суицидальные нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ), содержащие высокотоксичные для тканей агенты: миелопероксидазу, гистоны, нейтрофильную эластазу, с которыми в первую очередь связывают негативное воздействие НВЛ на организм при инфекционном воспалении [11]. Перечисленные эффекты способствуют ускорению выздоровления и уменьшению общей интоксикации при острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях.

В результате проведенных исследований было показано, что азоксимера бромид, усиливая факторы ранней защиты организма от инфекции и повышая бактерицидные свойства слюны и секрета слизистых верхних дыхательных путей, увеличивает резистентность организма в отношении инфекций бактериальной, грибковой и вирусной этиологии. В связи с этим профилактическое применение азоксимера бромида как у часто болеющих детей, так и у взрослых пациентов является обоснованным и может способствовать уменьшению заболеваемости ОРВИ [12–15].

Цель исследования: метаанализ результатов клинических исследований применения азоксимера бромида для профилактики ОРВИ и новой коронавирусной инфекции COVID-19 для обобщенной оценки эпидемиологической эффективности азоксимера бромида у взрослых, подверженных повышенному риску инфицирования, — у медицинских работников «красной зоны».

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Поиск клинических исследований препарата азоксимера бромид проводился в русскоязычных и международных источниках. Для идентификации контролируемых исследований включали электронные базы данных PubMed, Embase,

Cochrane Library, eLIBRARY.RU, научную электронную библиотеку «КиберЛенинка». Поиск осуществлялся с использованием ключевых терминов: «азоксимера бромид», «инфекция дыхательных путей», «COVID-19», «профилактика» и «взрослые» (до мая 2022 г.), «медработники», «медперсонал». Также у компаний-производителей были запрошены отчеты о клинических исследованиях препаратов, содержащих азоксимера бромид в качестве основного действующего вещества. Исследования, включенные в метаанализ, должны были соответствовать следующим критериям отбора:

1. Сравнительные контролируемые клинические исследования профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (в том числе разного дизайна: рандомизированные двойные слепые, открытые рандомизированные и нерандомизированные, открытые когортные).
2. Участники — медработники из группы повышенного риска инфицирования респираторными инфекционно-воспалительными заболеваниями (ОРВИ, пневмония).
3. Возраст участников исследования — от 18 до 69 лет.
4. Пути введения препарата — пероральный, сублингвальный.
5. Длительность приема исследуемого препарата — от 30 до 40 дней.
6. В исследовании изучали применение азоксимера бромида для профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей (в сравнении с плацебо или без него) у медицинских работников.
7. Критерии оценки эффективности, используемые в исследовании: отсутствие новых случаев заболевания ОРВИ и COVID-19 в период приема азоксимера бромида.

Из анализа были исключены:

1. Исследования, проведенные в детской популяции.
2. Исследования, не связанные с профилактикой респираторных инфекций.
3. Исследования, в которых дополнительно применялись другие виды профилактики, кроме профилактики азоксимера бромидом.
4. Исследования, в которых длительность приема была меньше 30 дней или превышала 40 дней.
5. Исследования, в которых доза азоксимера бромида была отличной от 12 мг в сутки и способ введения препарата был не пероральным.
6. Обзорные статьи, повторяющие данные других исследований.

Конечные точки исследований, используемые в метаанализе

Метаанализ проводился по первичному показателю эффективности — частоте заболеваемости ОРВИ и COVID-19 в контрольной и основной группах в период приема препарата. Статистический анализ проводился с использованием пакета программы Stata 16.

В качестве оцениваемого параметра была использована частота заболеваемости ОРВИ и COVID-19. Для проведения метаанализа были найдены точечные оценки эффектов, которые рассчитывались с помощью отношения шансов (ОШ). Так, отношение не заболевших к заболевшим в основной группе получавших лечение было поделено на отношение не заболевших к заболевшим в контрольной группе, а затем прологарифмировано. При расчете общего эффекта учитывался вес каждого исследования, включенного в обзор.

Выбор модели фиксированных эффектов для анализа показателя эффективности обусловлен тем, что включенные в метаанализ исследования характеризовались высокой степенью однородности, хотя и различались между собой размером выборки. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода, равная 0,05 ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из общего числа 64 статей и отчетов с участием более 5060 взрослых лиц в результате поиска исследований и последующего их анализа были отобраны 3 относительно однородных по дизайну клинических исследования, касающиеся азоксимера бромида и соответствующие критериям отбора. Из отобранных исследований с участием 1141 взрослого в возрасте от 18 до 69 лет основную группу составили 718 участников, которым был назначен азоксимера бромид. В группу контроля входили 423 человека. В исследование включались медицинские работники в стационарах «красной зоны», имеющие частые контакты с больными COVID-19.

Опытная группа и группа сравнения были определены по списку медицинских работников, имеющих аналогичный риск заражения новой коронавирусной инфекцией согласно временному руководству ВОЗ для оценки рисков контакта с вирусом SARS-CoV-2 для медицинских работников [3]. Наименьшее число участников составляло 78 человек, наибольшее — 913 человек (см. таблицу).

Стояла задача ответить на вопрос, насколько эффективен азоксимера бромид для профилактики не только ОРВИ, но и COVID-19. Надо отметить, что среди исследований, включенных в обзор, нет ни одного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого, что, вероятно, было продиктовано этическими соображениями в разгар пандемии COVID-19 по отношению к данной категории участников. Тем не менее рассматриваемые исследования уже демонстрируют обнадеживающие результаты.

Авторы этих исследований утверждают, что во время работы в «красной зоне» у участников основных групп, которые принимали азоксимера бромид ежедневно в дозе 12 мг сублингвально, случаи ОРВИ, в том числе COVID-19, практически не регистрировались, в отличие от групп контроля.

В аналитический обзор включены две работы В.П. Вавиловой и соавт. [16, 17] и работа К.В. Касьяненко и соавт. [18], исследования проводились в период с 2020 г. по 2022 г. Оценивали влияние профилактического приема азоксимера бромид на заболеваемость ОРВИ, вызванными в том числе SARS-CoV-2, среди медицинских работников «красной зоны», находившихся в непосредственном контакте с пациентами, госпитализированными в инфекционный стационар с COVID-19.

Все исследования были открытыми нерандомизированными, с контрольной группой, не получавшей азоксимера бромид. Азоксимера бромид назначали сублингвально в дозе 12 мг 1 р/сут в течение 30 дней в 2 исследованиях [16, 17] (с последующим наблюдением после отмены препарата в течение 3 мес.) и в течение 38 дней с 2-мя 4-дневными перерывами с последующим наблюдением после отмены препарата в течение 38 дней в третьем исследовании [18].

Данные исследования S.V. Efimov [19], в котором медицинские работники получали азоксимера бромид на протяжении 5 мес. пребывания в «красной зоне», не вошли в настоящий метаанализ, так как длительность приема не соответствовала заданным параметрам и отсутствовали данные по контрольной группе.

Результаты, полученные из отчета «Опросник медицинских работников по профилактике COVID-19», в который вошли данные из 15 центров с участием 476 человек, также не вошли в анализ в связи с коротким курсом профилактического применения — преимущественно 10 дней. Такая длительность приема не соответствует заданным критериям отбора.

Все участники 3 исследований, включенных в метаанализ, были распределены в 2 группы, сопоставимые в процентном соотношении по полу и возрасту, а также по наличию хронических заболеваний. Статистически значимых различий между сравниваемыми характеристиками на момент включения в исследование среди медработников не имелось [16–18].

Предварительный анализ показал, что заболеваемость ОРВИ в основной группе, получавшей азоксимера бромид, составила 0,7% против 14% в группе сравнения.

В качестве показателя эффективности была рассчитана заболеваемость ОРВИ в период приема азоксимера бромид.

В исследовании В.П. Вавиловой и соавт. [16] основная группа включала 100 медработников, контрольная группа составляла 50 медработников, которые не принимали профилактические лекарственные препараты.

Ретроспективно за 1 мес. до начала приема азоксимера бромид была показана сопоставимость контрольной и основной групп по уровню заболеваемости ОРВИ и COVID-19 (10% и 12% соответственно; $p=0,8559$; $p=0,6688$) [16]. Удельный вес ОРВИ любой этиологии, а также COVID-19 на фоне применения азоксимера бромид в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения. В ходе исследования было показано, что при сублингвальном применении азоксимера бромид в форме таблеток 12 мг/сут не отмечалось ни одного случая заболевания ОРВИ и COVID-19 в течение 1 мес., в это же время в контрольной группе доля заболевших ОРВИ составила 16%, а заболевших COVID-19 — 8%.

Таблица. Характеристики клинических исследований, включенных в метаанализ

Table. Characteristics of the clinical trials included in meta-analysis

Исследование Trial	Размеры выборки (основная группа / контрольная группа) Sample size (Treatment group / Control group)	Длительность приема азоксимера бромид в основной группе, дней Duration of Azoximer bromide intake in the treatment group, days	Возраст, лет Age, years
Вавилова В.П. и соавт. / Vavilova V.P. et al. [16]	100/50	30	20–69
Вавилова В.П. и соавт. / Vavilova V.P. et al. [17]	577/336	30	24–59
Касьяненко К.В. и соавт. / Kas'yanenko K.V. et al. [18]	41/37	38	18–65

В исследовании В.П. Вавиловой и соавт. [17] в основную группу было включено 577 человек, получавших азоксимера бромид, и 336 человек, не получавших препарат. При применении азоксимера бромида также зафиксировано значимое уменьшение числа случаев ОРВИ и COVID-19 по сравнению с группой контроля. В основной группе ОРВИ заболели 0,7% участников, COVID-19 — 0,3%, в группе контроля — 12,2% и 5,1% соответственно.

Применение азоксимера бромида также показало снижение заболеваемости ОРВИ, включая COVID-19, по сравнению с контрольной группой в исследовании К.В. Касьяненко и соавт. [18]. Группа терапии с применением азоксимера бромида включала 41 пациента, контрольная группа — 37 пациентов. Число лиц, заболевших COVID-19 в основной группе, было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения (2,44% против 16,21%; $p < 0,05$). Статистически значимое различие, свидетельствующее в пользу применения исследуемого препарата, было установлено так же, как и в других исследованиях.

В настоящем исследовании были проанализированы данные 718 человек в основной группе и 423 человек в группе сравнения, которые препарат не получали.

Результаты статистического анализа с применением модели фиксированных эффектов показали значимые различия по заболеваемости при сравнении основной группы с контрольной группой. На это указывает статистическая значимость общего эффекта, а также расположение общего эффекта на форест-графике (см. рисунок). Как вид-

но из рисунка, общий эффект и границы его ДИ находятся справа от нулевого эффекта (обозначается единицей на оси абсцисс графика). Стоит заметить, что наибольшим весом, согласно построенному графику, обладает исследование В.П. Вавиловой 2021 г. (73,5%).

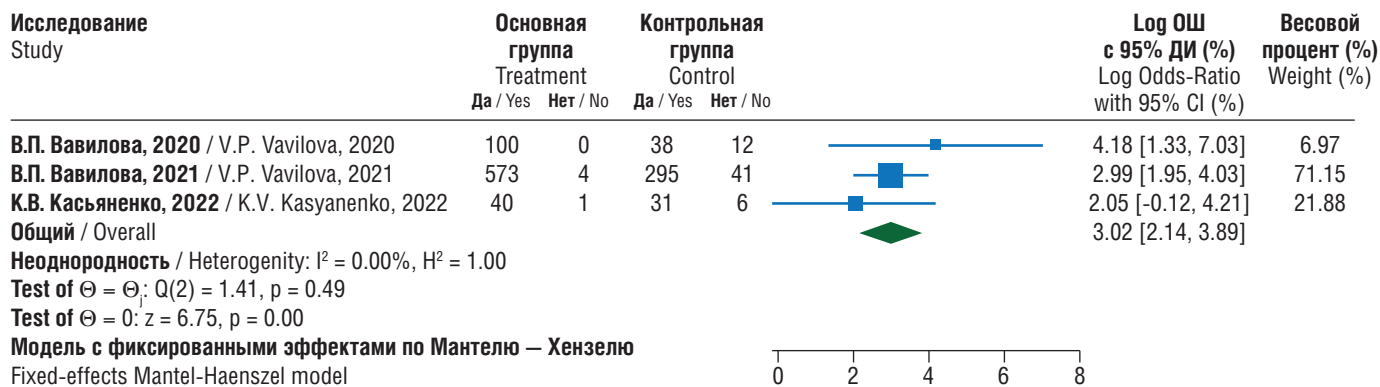
Для анализа однородности включенных в выборку исследований статистический пакет рассчитывает значение I^2 , которое в процентах выражает степень гетерогенности данных. Расчеты программы показывают, что I^2 равно нулю, из чего следует, что выборка является полностью однородной, что указывает на обоснованность использования модели с фиксированными эффектами.

На рисунке показатель расположен справа от нулевого эффекта — единицы на оси абсцисс, что указывает на наличие положительного профилактического эффекта от приема препарата.

Данные по заболеваемости в период последующего наблюдения в течение 3 мес. после прекращения 30-дневного приема азоксимера бромида были представлены только в одном исследовании В.П. Вавиловой и соавт. [17]. Группа профилактики с применением азоксимера бромида включала 245 медработников, в группу сравнения включили 103 медработника, которые не принимали профилактические лекарственные препараты. В течение 3 мес. последующего наблюдения после окончания 30-дневного приема азоксимера бромида также зафиксировано достоверное уменьшение числа случаев ОРВИ и COVID-19 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$): в основной группе

А. Общий эффект (ОШ не заболеть COVID-19 и ОРВИ) обозначается на графике зеленым ромбом

A. Overall effect (OR of not getting sick from ARI and COVID-19) is shown on the plot by the green rhombus



В. Общий эффект (ОШ не заболеть COVID-19) обозначается на графике зеленым ромбом

B. Overall effect (OR of not getting sick from COVID-19) is shown on the plot by the green rhombus

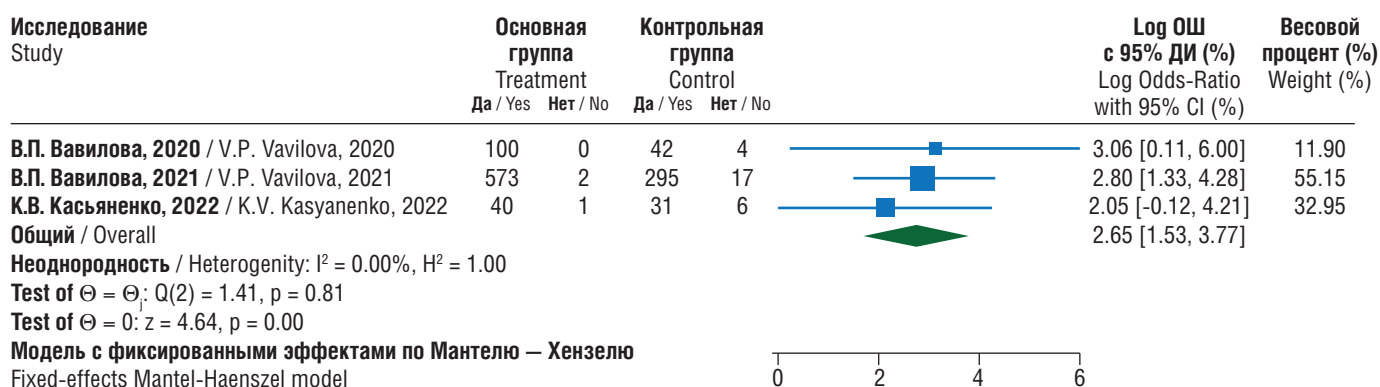


Рисунок. Профилактическая эффективность азоксимера бромида в отношении ОРВИ и COVID-19 [16–18]

Figure. Azoximer bromide efficacy for the prevention of ARI and COVID-19 [16–18]

ОРИ заболели 32 (13,2%) участника, COVID-19 — 6 (2,4%), в группе контроля — 59 (57,3%) и 27 (26,2%) соответственно. Причем у 12 (35,3%) заболевших ОРИ из группы контроля развилась пневмония.

В основной группе, получавшей этот препарат, никто из участников пневмонией не заболел. Кроме того, авторы отметили, что применение препарата значительно снижает число случаев ОРИ и COVID-19 у медработников, страдающих хроническими патологиями, и способствует более легкому течению заболевания, если оно все же наступало.

У участников исследования, получавших азоксиме-ра бромид, был продемонстрирован выраженный профилактический эффект независимо от наличия хронических заболеваний. Возможно, дополнительные риски заражения ОРИ, обусловленные наличием хронических заболеваний, уменьшаются на фоне приема препарата. Кроме того, было показано, что применение азоксиме-ра бромид приводит к уменьшению случаев ОРИ и COVID-19 у медицинских работников как в период применения препарата, так и в течение 3 мес. после его приема. Это согласуется с полученными ранее данными о том, что использование азоксиме-ра бромид повышает активность лизоцима и продукцию секреторного IgA и может способствовать сохранению этих показателей на высоком уровне даже через 3,5 мес. после окончания приема препарата [16].

Таким образом, в результате проведенного метаанализа данных 3 клинических исследований было установлено, что прием азоксиме-ра бромид в качестве профилактики респираторных инфекций снижает заболеваемость ОРИ, включая COVID-19, в группе высокого риска инфицирования — у медицинских работников «красной зоны» стационаров. Было показано, что данное различие является статистически значимым, что подтверждает ранее сделанные выводы о профилактической эффективности азоксиме-ра бромид у взрослых пациентов из группы высокого риска инфицирования ОРИ, включая COVID-19 [14, 15].

Существует вероятность того, что SARS-CoV-2 может стать постоянно циркулирующим вирусом и вместе с другими респираторными вирусами (вирусами гриппа, риновирусами и др.) вызывать в будущем новые вспышки заболеваемости в России [20]. В связи с этим защита уязвимых для инфицирования групп населения становится особенно актуальной задачей. Поэтому так важны исследования по неспецифической профилактике респираторных инфекций именно в популяции медработников, которые в силу своих профессиональных обязанностей регулярно контактируют с больными ОРИ или COVID-19.

Во всех исследованиях авторами был отмечен благоприятный профиль безопасности азоксиме-ра бромид. Во время курса лечения аллергических реакций или побочных реакций на препарат практически не наблюдалось. Ранее в ходе исследования III фазы у детей [12, 21] также не было выявлено достоверных различий по частоте нежелательных явлений у пациентов, принимавших азоксиме-ра бромид и плацебо. Препарат нетоксичен и хорошо переносится пациентами, в том числе детьми с 6 мес. [8].

Кроме того, получены данные о влиянии азоксиме-ра бромид на мукозальный иммунитет слизистых верхних дыхательных путей, который служит первой линией защиты организма от вторжения респираторных вирусов. Повышенный риск заражения ОРИ связывают именно со снижением функции этой системы, что подтвердило исследование В.П. Вавиловой и соавт. [16]: у медработников «красной зоны»

было выявлено значительное снижение показателей мукозального иммунитета — секреторного иммуноглобулина А и лизоцима и высокий уровень тревожности и депрессии. Было показано, что хронический или длительный стресс также оказывает супрессивное влияние на функционирование иммунной системы и продукцию sIgA в слизистой оболочке респираторного тракта. Это согласуется с работами зарубежных авторов, в которых также показано существование отрицательной связи между длительностью стресса и уровнем иммунной защиты — стресс отрицательно коррелировал с уровнем лизоцима в слюне [22]. В работе В.П. Вавиловой и соавт. было продемонстрировано влияние азоксиме-ра бромид на секрецию IgA и лизоцима у медработников в виде повышения их уровней, что имеет важное значение для восстановления мукозального иммунитета.

Представленный в статье метаанализ имеет апостериорный (post-hoc) характер. В анализе применяли подходы без методики восстановления пропущенных значений. Не были включены данные об уровне смертности в исходах заболевания, скорости выздоровления (по причине отсутствия данных о длительности болезни). Кроме того, для проведения более качественной оценки свойств азоксиме-ра бромид требуется проведение дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате метаанализа 3 клинических исследований, в которых изучали эпидемиологическую эффективность азоксиме-ра бромид для профилактики острых и обострения хронических респираторных инфекций, ОРИ, в том числе гриппа и COVID-19, у взрослых из группы риска в возрасте 18–69 лет, было установлено, что применение азоксиме-ра бромид позволяет значимо уменьшить заболеваемость ОРИ согласно модели фиксированных эффектов. С учетом недостаточной эффективности существующих в настоящее время вакцин от коронавирусной инфекции поиск дополнительных средств профилактики ОРИ и COVID-19 остается актуальной задачей. Использование азоксиме-ра бромид в эпидемический сезон имеет большое значение для профилактики ОРИ и COVID-19, так как это дает возможность контролировать заболеваемость даже в когорте лиц, находящихся в группе повышенного риска инфицирования, при этом препарат обладает высоким профилем безопасности.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.
3. WHO. Оценка рисков контакта с вирусом COVID-19 для медицинских работников и ведение контактировавших. Временные рекомендации. 4 марта 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331725/WHO-2019-nCov-HCW_risk_assessment-2020.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
4. Sant'Ana G., Imoto A.M., Amorim F.F. et al. Infection and death in healthcare workers due to COVID-19: a systematic review. *Acta Paul Enferm.* 2020;33:eAPE20200107. DOI: 10.37689/acta-ape/2020AO0107.
5. Coronavirus latest: WHO says health workers account for 10% of global infections. (Electronic resource.) URL: <https://www.dw.com/en/coronavirus-latest-who-says-health-workers-account-for-10-of-global-infections/a-54208221> (access date: 04.02.2021).

6. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S. et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(9):e475–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.

7. Временные методические рекомендации. Лекарственная терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19, версия 2 (16.04.2020).

8. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4):31–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41.

9. Вавилова В.П. Применение отечественного иммуномодулятора Полиоксидония в практике лечения детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2005;1(4):47–53.

10. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Возможности современной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.)*. 2015;3:76–81.

11. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашченков М.В. Влияние азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ*. 2019;1(II):42–46.

12. Харит С.М., Галустян А.Н. Азоксимера бромид — безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2017;2:55–61.

13. Михайленко А.А., Макаренко О.С., Самошин О.А., Сизякова Р.И. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония®. *Иммунология*. 2005;26(4):215–217.

14. Скачков М.В. Безопасность и эффективность Полиоксидония для профилактики ОРЗ у длительно и часто болеющих пациентов. *РМЖ*. 2008;22:1492.

15. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. *Временное пособие для врачей*. М.: Группа МДВ; 2020.

16. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Перевощикова Н.К. и др. Опыт профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинских работников. *Терапия*. 2020;6:93–102. DOI: 10.18565/therapy.2020.6.93-102.

17. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Перевощикова Н.К. и др. Способ профилактики острых респираторных инфекций и COVID-19 у медицинских работников. *Терапия*. 2021;7(4):114–123. DOI: 10.18565/therapy.2021.4.114-123.

18. Касыяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В. и др. Оценка профилактической эффективности и безопасности азоксимера бромид у медицинских работников, находящихся в контакте с пациентами, госпитализированными по поводу COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(1):67–73. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-67-73.

19. Efimov S.V. Letter to the editor: Experience of medical professionals with Azoximer bromide as prophylactic treatment for COVID-19 patients in Chuvashia Republic, Russia. *Infect Dis Trop Med*. 2021; 7: e721.

20. Официальный интернет-ресурс для информирования населения о коронавирусе (COVID-19). (Электронный ресурс.) URL: <https://stopcoronavirus.rf/> (дата обращения: 04.02.2021).

21. Multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical study to investigate efficacy and safety of use of 12 mg Polyoxidonium® tablets (LLC "NPO Petrovax Pharm") as part of combined therapy of acute upper respiratory infections of children aged 3–14 years: Clinical Study Report. Moscow Region: LLC "NPO Petrovax Pharm". М.; 2008.

22. Yang Y., Koh D., Ng V. et al. Self perceived work related stress and the relation with salivary IgA and lysozyme among emergency department nurses. *Occup Environ Med*. 2002;59(12):836–841. DOI: 10.1136/oem.59.12.836.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitely i blagopoluchiya cheloveka; 2019 (in Russ.).

2. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. М.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitely i blagopoluchiya cheloveka; 2022 (in Russ.).

3. WHO. Assessing the risks of exposure to the COVID-19 virus for healthcare workers and managing contacts. Temporary recommendations. March 4, 2020. (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331725/WHO-2019-nCov-HCW_risk_assessment-2020.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y (in Russ.).

4. Sant'Ana G., Imoto A.M., Amorim F.F. et al. Infection and death in healthcare workers due to COVID-19: a systematic review. *Acta Paul Enferm*. 2020;33:eAPE20200107. DOI: 10.37689/acta-ape/2020AO0107.

5. Coronavirus latest: WHO says health workers account for 10% of global infections. (Electronic resource.) URL: <https://www.dw.com/en/coronavirus-latest-who-says-health-workers-account-for-10-of-global-infections/a-54208221> (access date: 04.02.2021).

6. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S. et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(9):e475–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.

7. Temporary guidelines. Drug therapy for acute respiratory viral infections (ARVI) in outpatient practice during the COVID-19 epidemic, version 2 (16.04.2020) (in Russ.).

8. Karaulov A.V., Gorelov A.V. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Journal of infectology*. 2019;11(4):31–41 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41.

9. Vavilova V.P. The use of the domestic immunomodulator Polyoxidonium in the practice of treating children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2005;1(4):47–53 (in Russ.).

10. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Cherkaeva A.Kh. Possibilities of modern therapy of acute respiratory viral infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics (Suppl.)*. 2015;3:76–81 (in Russ.).

11. Piningin B.V., Dagil Yu.A., Vorobieva N.V., Pashchenkov M.V. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular transformation. *RMJ*. 2019;1(II):42–46 (in Russ.).

12. Kharit S.M., Galustyan A.N. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2017;2:55–61 (in Russ.).

13. Mikhailenko A.A., Makarenko O.S., Samoshin O.A., Sizjakova R.I. Influenza and acute respiratory disease prophylaxis with the help of polyoxidonium sublingual using. *Immunologiya*. 2005;26(4):215–217 (in Russ.).

14. Skachkov M.V. Safety and efficacy of Polyoxidonium for the prevention of acute respiratory infections in long-term and frequently ill patients. *RMJ*. 2008;22:1492 (in Russ.).

15. Kostinov M.P., Svitch O.A., Markelova Ye.V. Potential immunoprophylaxis of COVID-19 in high-risk groups. Temporary allowance for doctors. М.: MDV Group; 2020 (in Russ.).

16. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Perevoshchikova N.K. et al. Experience of preventing new coronavirus infection (COVID-19) among healthcare workers. *Therapy*. 2020;6:93–102 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2020.6.93-102.

17. Vavilova V.P., Vavilov A.M., Perevoshchikova N.K. et al. The way of preventing acute respiratory infections and covid-19 in healthcare workers. *Terapiya*. 2021;7(4):114–123 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2021.4.114-123.

18. Kasyanenko K.V., Maltsev O.V., Kozlov K.V. et al. Evaluation of the Preventive Efficacy and Safety of Azoximer Bromide in Healthcare Workers in Contact with Patients Hospitalized for COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(1):67–73 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-1-67-73.

19. Efimov S.V. Letter to the editor: Experience of medical professionals with Azoximer bromide as prophylactic treatment for COVID-19 patients in Chuvashia Republic, Russia. *Infect Dis Trop Med*. 2021; 7: e721.

20. Official Internet resource for informing the population about coronavirus (COVID-19). (Electronic resource.) URL: <https://stopcoronavirus.rf/> (access date: 04.02.2021) (in Russ.).

21. Multicenter double-blind placebo-controlled randomized comparative clinical study to investigate efficacy and safety of use of 12 mg Polyoxidonium® tablets (LLC "NPO Petrovax Pharm") as part of combined therapy of acute upper respiratory infections of children aged 3–14 years: Clinical Study Report. Moscow Region: LLC "NPO Petrovax Pharm". М.; 2008 (in Russ.).

22. Yang Y., Koh D., Ng V. et al. Self perceived work related stress and the relation with salivary IgA and lysozyme among emergency department nurses. *Occup Environ Med*. 2002;59(12):836–841. DOI: 10.1136/oem.59.12.836.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Омарова Хадиджат Гаджиевна — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-9682-2230.

Плоскирева Антонина Александровна — д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Агаркова Ирина Александровна — статистик отдела клинических исследований ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0000-0000-0000.

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; 127473, Россия, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Контактная информация: Омарова Хадиджат Гаджиевна, e-mail: omarova@cmd.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.09.2022.

Поступила после рецензирования 27.09.2022.

Принята в печать 20.10.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Khadijat G. Omarova — C. Sc. (Med.), Senior Researcher, 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 0000-0002-9682-2230.

Antonina A. Ploskireva — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Practice, 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; Professor of the Department of Pediatrics with Children's Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Irina A. Agarkova — statistician of the Department of Clinical Research, 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 0000-0000-0000-0000.

Aleksandr V. Gorelov — Academician of RAS, Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Research, 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; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9257-0171.

Contact information: Khadijat G. Omarova, e-mail: omarova@cmd.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.09.2022.






Revised 27.09.2022.

Accepted 20.10.2022.

ПОЛИОКСИДОНИЙ®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА,
РЕСПИРАТОРНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ПОЛИОКСИДОНИЙ® способствует:

-  снижению вирусной нагрузки¹ за счет увеличения выработки собственного интерферона
-  активации собственного иммунного ответа организма на борьбу с вирусами²
-  увеличению резистентности организма в отношении вирусных, бактериальных и грибковых инфекций³
-  уменьшению длительности и тяжести течения заболевания^{3,4}
-  укреплению иммунитета и снижению рисков повторного заражения⁵

 **Петровакс**

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

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

2 Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®

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

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

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

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

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649

Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций

О.А. Радаева¹, А.В. Таганов^{2,3}, Е.А. Рогожина^{3,4}¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия²ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия³ГК «Промомед», Москва, Россия⁴РТУМИРЭА, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрена роль системы интерферонов в защите от инфекций преимущественно вирусной природы. Патогенетически обоснован эффект препаратов на основе двуспиральной РНК (дсРНК), используемых в качестве индукторов интерферонов (ИИ). Основным достоинством ИИ является широкий потенциал противовирусной активности, в основе которой лежат иммуномодулирующий и вторичный этиотропный эффекты. Включение ИИ так называемого «раннего типа» (продукция ИФН начинается уже через 2–6 ч после введения) в терапевтические схемы способствует своевременному и адекватному иммунному ответу и позволяет получить терапевтический эффект. Несмотря на длительно сохраняющийся интерес к природной дсРНК, несовершенство описанных способов ее получения послужило толчком к поиску и разработке методов, обеспечивающих получение эффективного и безопасного продукта. Новая технология производства РНК двуспиральной натриевой соли позволила получить активную фармацевтическую субстанцию, свободную от бактериальных эндотоксинов, а также минимизировать содержание родственных примесей, что значительно повышает безопасность. Инновационные решения позволили получить современный индуктор интерферона на основе дсРНК, что значительно расширяет возможности интерферонотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противовирусные препараты, интерфероны, индукторы интерферонов, радамин виро, рибонуклеонат натрия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):643–649. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649.

Prospects of using interferon inducers of the double stranded RNA type for the treatment of viral and bacterial infections

O.A. Radaeva¹, A.V. Taganov^{2,3}, E.A. Rogozhina^{3,4}¹N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation²Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation³CG Promomed, Moscow, Russian Federation⁴Russian Technological University — Moscow Institute of Radio Engineering, Electronics and Automation (MIREA), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article highlights the role of the interferon system in the host defense against infections, primarily those caused by viral agents. The authors explain the effect of double stranded RNA (dsRNA)-based products used as interferon inducers (II) from a pathogenesis standpoint. The key advantage of interferon inducers is a broad spectrum of antiviral activity based on immunomodulating and secondary etiotropic effects. The addition of the so-called early-type II (the production of interferon occurs 2 — 6 hours after administration) to the treatment schemes promotes a timely and adequate immune response and helps to achieve a therapeutic effect. Despite a long-standing interest in the natural dsRNA, the imperfection of the described methods of its synthesis provided the impetus for finding and developing techniques aimed at creating an efficient and safe product. A novel technology of sodium ribonucleinate production enabled to receive an active bacterial endotoxin-free pharmaceutical substance and to minimize the concentration of related impurities which considerably increased the product safety. The innovative solutions underpinning the production of an advanced interferon inducer of the double stranded RNA type will significantly expand the potential applications of interferon therapy.

KEYWORDS: antivirals, interferons, interferon inducers, Radamin Viro, sodium ribonucleinate.

FOR CITATION: Radaeva O.A., Taganov A.V., Rogozhina E.A. Prospects of using interferon inducers of the double stranded RNA type for the treatment of viral and bacterial infections. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):643–649 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649.

ВВЕДЕНИЕ

Новый вектор развития вирусологии связывают с открытием «феномена невосприимчивости», впоследствии названного «вирусной интерференцией», суть которого

заключается в подавлении размножения вируса, если клетка предварительно была инфицирована другим вирусом. Это открытие сделали в середине прошлого века А. Isaacs и М. Edney в эксперименте с куриным эмбрионом, когда

исследователи обнаружили явление интерференции между инактивированным и активным вирусами гриппа. Был описан механизм этого феномена и его взаимосвязь с особым противовирусным белком «интерфероном», который, по мнению авторов, был меньше, чем иммуноглобулины, и подавлял активность различных вирусов [1–3].

В каждой клетке организма человека функционирует система интерферонов (ИФН), задача которой заключается в защите от вирусного воздействия посредством блокирования его внутриклеточного размножения. Алгоритм противовирусной защиты в системе ИФН включает индукцию, продукцию, действие различных типов ИФН.

ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА ОТ ИНФЕКЦИИ. Роль ИФН

Представляя собой первую линию защиты организма от инфекции, ИФН на ранних стадиях инфекционного процесса начинают выполнять свою защитную функцию, в том числе посредством контрольно-регуляторных механизмов, а также усиливая действие лимфоцитов врожденного, а позже и адаптивного иммунитета. В ответ на вторжение чужеродных агентов (вирусы и др.) ИФН, являющиеся цитокинами, демонстрируют широкий диапазон противовирусной активности, подавляя размножение вирусов и обеспечивая защиту неинфицированных клеток. В исследованиях, посвященных изучению действия ИФН, установлено, что снижение их выработки вызывает нарушение иммунного гомеостаза, обусловленное дисбалансом взаимодействия иммунокомпетентных клеток, что в свою очередь приводит к ослаблению защитных механизмов и способствует развитию инфекционного процесса [4, 5].

Семейство рецепторов, распознающих двуспиральную РНК (дсРНК), представлено Толл-подобными рецепторами (TLR), которые относятся к трансмембранным сигнальным рецепторам, связывающим путем лиганд-рецепторного взаимодействия участки (консервативные) молекул вирусов и бактерий. Главную роль в идентификации вирусных dsРНК и передаче сигнала играет TLR 3-го типа (TLR3). TLR3 экспрессируется различными клетками иммунной системы и соматическими клетками (дендритные клетки, макрофаги, натуральные киллеры, Т-лимфоциты, фибробласты, астроциты, гепатоциты и др.) [6, 7]. В результате взаимодействия TLR3 с dsРНК происходит его димеризация, что приводит к его активации и, как следствие, к запуску внутриклеточных сигнальных путей и активации генов ИФН I типа и провоспалительных цитокинов [8, 9].

Индукцируемый клетками ИФН, в свою очередь, усиливает транскрипцию генов ИФН-зависимых ферментов, обуславливающих реализацию противовирусного ответа, в котором основными ферментами являются 2',5'-олигоденилатсинтетаза (OAS), РНКазы L (RNase L) и протеинкиназа R (PKR), чья активность напрямую связана с наличием в клетке dsРНК. Активированная dsРНК OAS катализирует образование коротких олигоденилатов, которые при взаимодействии с RNase L переводят ее в активную форму, разрушающую геномную вирусную РНК, препятствуя образованию вирусных белков, что приводит к подавлению репликации вирусов в клетках [10].

Интерфероновая защита реализуется посредством индукции трех различных типов ИФН: ИФН I типа (α , β , ω),

ИФН II типа (γ), ИФН III типа (λ). Антивирусная активация развивается не только в клетке, пораженной вирусом, но и в окружающих ее клетках за счет продукции ИФН стимулированной клеткой [11, 12].

Типы ИФН имеют свои отличия и особенности. Так, ИФН- α (семейство из 20 полипептидов, состоящих из 166 аминокислотных остатков) кодируется 24 различными генами, а ИФН- β — одним геном. ИФН- α и ИФН- β взаимодействуют с одним рецептором, CD118, тогда как ИФН- γ (кодирующий ген расположен на 12-й хромосоме) имеет «свой» специфический клеточный рецептор, т. е. отсутствует гомология между геном ИФН- γ и генами ИФН I типа [11, 13].

Доказанная роль ИФН в блокировании инфекционных процессов и присутствие потенциально активных генов ИФН практически во всех клетках человеческого организма обеспечивает возможность «подключения» собственных (индуцированных) ИФН, что и определило новый вектор развития интерферонотерапии [5, 14, 15]. Перечень противовирусных препаратов для применения в медицинской практике значительно расширился с момента внедрения в терапевтические схемы индукторов ИФН (ИИ), действие которых основано на стимуляции выработки собственного (эндогенного) ИФН [4, 5].

В медицинской практике ИИ используют как в монотерапии, так и в комплексном лечении. Одним из вариантов развития линейки ИИ стало создание препаратов — имитаторов вирусных частиц (нуклеиновой кислоты), среди которых наиболее соответствующими требованиям эффективности и безопасности оказались синтетические полинуклеотиды — dsРНК [15–17].

Интерферонотерапия с использованием как ИИ, так и рекомбинантных ИФН позволяет добиваться высокого терапевтического результата, а в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами способствует более быстрой положительной динамике патологического процесса. Например, комбинация ИИ и противовирусных препаратов (синтетические аналоги пуриновых нуклеозидов) обеспечивает потенцированный эффект, что позволило повысить эффективность лечения вирусных заболеваний [15–17].

Фармацевтическая индустрия поставляет на рынок различные варианты ИФН (экзогенных), представляющих собой белковые соединения, которые наряду с терапевтическим воздействием могут вызывать нежелательные явления со стороны различных органов и систем (нервная, сердечно-сосудистая системы, желудочно-кишечный тракт и др.) при парентеральном введении, а при частом введении (особенно в больших дозах) провоцируют выработку антиинтерфероновых антител [5].

Накопленные к настоящему времени данные показывают, что ИИ dsРНК, рибонуклеонат натрия, являясь мультиклональным стимулятором, индуцирует синтез ИФН несколькими клеточными популяциями (клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы, гранулоциты, нейтрофилы, клетки эндотелия и фибробласты) и характеризуется высокой активностью (специфической) и безопасностью [15].

Двуспиральная РНК служит активным индуктором ИФН- α (лимфоцитарный) и ИФН- β (фибробластный) и при парентеральном введении индуцирует выработку большого количества ИФН, необходимого для формирования длительной противовирусной защиты ор-

ганизма, а также влияет на альтернативные механизмы функционирования системы иммунитета (клеточного и гуморального) [15, 17, 18].

Эндогенные ИФН, вырабатываемые в ответ на введение ИИ, имеют ряд преимуществ перед экзогенными (рекомбинантными): не стимулируют выработку антител к ИФН; более длительно действуют на организм; оказывают не только терапевтический, но и профилактический эффект; не требуют частого введения, что особенно значимо в контексте фармакоэкономики [19]. Образование эндогенных ИФН регулируется системой цитокинового контроля, который исключает переизбыток ИФН, угнетение синтеза собственных ИФН, возможность повреждающего действия на клетки и ткани организма, что определяет целесообразность применения ИИ в контексте безопасности. Еще одним конкурентным преимуществом ИИ можно считать эффект усиления противовоспалительного потенциала нейтрофильных гранулоцитов за счет усиления генерации ими активных форм кислорода и, как следствие, повышение противовирусных и антибактериальных свойств крови [15, 17, 19–23].

Двуспиральные РНК — индукторы ИФН. Опыт клинического применения

Основным источником чужеродной дсРНК в клетках являются вирусы, при этом двуспиральные формы РНК в естественных условиях представляют собой либо собственно геном вируса, либо возникают в ходе вирусного репродуктивного цикла [24].

Двуспиральные РНК обладают регуляторными функциями в отношении индукции ИФН и ряда других механизмов врожденного иммунитета [25, 26]. Природная дсРНК, выделенная из киллерного штамма дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, является ИИ, обладает противовирусными, иммуномодулирующими свойствами. Ответ организма на вирусное вторжение и введение экзогенной дсРНК имеет общие закономерности (узнавание, инициация внутриклеточных сигнальных путей), что и обратило внимание исследователей на двуспиральные полирибонуклеотиды как активные фармацевтические субстанции (АФС) с целью создания эффективных противовирусных препаратов [27, 28].

Двучепочечные комплексы полирибонуклеотидов Поли(И)-поли(Ц) являются более эффективными ИИ, так как демонстрируют выраженную антивирусную активность по сравнению с поли(А)-поли(Ц) [16].

Природные дсРНК представляют собой репликативные формы РНК, выделенные из фагов и дрожжей [7, 8, 27, 28].

Эффективность и безопасность применения натриевой соли дсРНК в качестве ИИ в медицинской практике подтверждены экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями.

Так, в экспериментальном исследовании показано, что использование дсРНК вызывает синтез ИФН в сыворотке крови кроликов уже в первые часы после введения («ранняя» продукция ИФН (7000 ИЕ/мл) через 6 ч после введения), позже модулирует активность клеток иммунной системы и влияет на развитие специфического иммунного ответа [17, 29].

В экспериментальном исследовании установлено, что дсРНК, выделенная из дрожжей *S. cerevisiae*, увеличивает экспрессию TLR3 и активность ИФН- α , ИФН- β , ОАС (в макрофагах мышей) в условиях как *in vitro*, так и *in vivo*.

Максимальный уровень транскрипционной активности перитонеальных макрофагов мышей в первые часы после введения дсРНК в эффективной противовирусной дозе (0,5 мг/кг) был отмечен для генов ИФН- α [7].

В эксперименте на клеточных культурах и в условиях *in vivo* с использованием разных видов животных и вирусов регистрировали противовирусную устойчивость под действием ИИ (дсРНК) при однократном введении, варьировавшую от 40% до 100% (в зависимости от вирусной модели и объекта исследования) [17].

Раннее включение в процесс выработки собственных ИФН ИИ «раннего типа» (дсРНК) позволяет получить быстрый терапевтический результат, что и было продемонстрировано в клиническом исследовании: у 93% обследованных регистрировали повышение титров ИФН- α в сыворотке крови в течение первых часов до 8–64 ИЕ/0,1 мл сыворотки, что и позволяет отнести дсРНК к ИИ «раннего типа» [17].

В клинике ИИ на основе дсРНК использовали при комплексном лечении больных с ограниченной склеродермией. На фоне положительного лечебного эффекта было установлено стимулирующее влияние на функционирование эндогенного ИФН (увеличение показателя на 99,7%), при этом положительная реакция ингибирования антител отмечалась у 62,1% пациентов, что вдвое выше, чем до лечения [30].

Использование ИИ (дсРНК) для купирования поствакцинальных осложнений после оспопрививания способствовало нормализации биохимических показателей крови на протяжении всего срока наблюдения и характеризовалось практически полным подавлением репродукции вакцинального вируса во внутренних органах [31].

Целесообразность применения ИИ на основе дсРНК с целью повышения терапевтического эффекта и, как следствие, включение в схему лечения герпетических и хламидийных урогенитальных инфекций базируется на данных об эффективности и безопасности, полученных в ходе клинических исследований.

Высокую эффективность ИИ на основе дсРНК наблюдали при лечении 785 больных смешанными урогенитальными инфекциями (сочетание хламидиоза, герпеса и др.). Регресс клинических проявлений наступил у 68,6% пациентов, у 93% регистрировали нормализацию иммунного статуса в целом и показателей ИФН в частности [17]. Было доказано, что применение у больных с хроническим сальпингоофоритом иммуномодулирующей терапии ИИ на основе дсРНК улучшало показатели Т- и В-клеточного звена иммунитета, при этом происходила коррекция фагоцитарного индекса до контрольных значений [32].

В Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии наблюдали 574 женщины и 384 мужчины детородного возраста с урогенитальными инфекциями (69,1% — хламидийная инфекция, 61,1% — вирус простого герпеса), которые получали ИИ (дсРНК) в составе комплексной терапии. Результатом лечения стали увеличение количества Т- и В-лимфоцитов, а также нормализация интерферонового статуса у 93% пациентов [17].

Включение ИИ на основе дсРНК в комплексную терапию беременных женщин, страдающих смешанной генитальной инфекцией — хламидиозом в сочетании с уреоплазмозом и бактериальным вагинозом, позволило добиться положительных результатов лечения у 89,4% беременных, что свидетельствует о целесообразности подобно-

го комплексного воздействия [17]. При использовании ИИ (дсРНК) в комплексном лечении 106 пациентов (мужчин), больных урогенитальным хламидиозом (моноинфекции у 64 (60,4%) человек, сочетание с другими урогенитальными инфекциями у 42 (39,9%) человек), этиологическое излечение было достигнуто у 67 (84,8%) пациентов [17].

В Хабаровском кожно-венерологическом диспансере использовали ИИ (дсРНК) при лечении урогенитального герпеса и хламидийной инфекции мочеполовой сферы у мужчин и женщин. Под наблюдением находились 62 пациента с генитальным герпесом (из них 22 супружеские пары), 38 — с хламидийной инфекцией (из них 14 супружеских пар), 21 — с микоплазменной инфекцией (из них 8 супружеских пар). У 14 пациентов (7 супружеских пар) отмечали отсутствие рецидивов в течение 1,5 года после 3 курсов лечения. У больных хламидиозом в 88% наблюдений наступило излечение [17].

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ ПРЕПАРАТОВ ИИ (дсРНК)

Природные дсРНК — одни из важнейших медиаторов, обеспечивающих индукцию ИФН в ответ на вирусную инфекцию в организме, при этом дсРНК вызывают индукцию всех типов ИФН. Терапевтический потенциал дсРНК является перспективным объектом для создания на их основе противовирусных, антибактериальных, противовоспалительных и противоопухолевых препаратов, а также средств для повышения неспецифической защитной реакции и снижения восприимчивости организма к действию патогенных агентов различной природы [26, 33].

Источниками дсРНК могут являться РНК-содержащие вирусы растений и животных, а также некоторые микровицеты и дрожжи, в частности так называемые киллерные штаммы вида *S. cerevisiae* [27]. Несмотря на большой интерес к природной дсРНК, описанные способы ее получения недостаточно эффективны и требуют совершенствования.

Сложности в выделении дсРНК из киллерных штаммов *S. cerevisiae* состоят в разработке такого способа разрушения клеточных стенок дрожжей, который должен быть достаточно эффективным для извлечения максимального количества дсРНК из клетки и при этом достаточно мягким, чтобы сохранить неизменной структуру дсРНК. Другой проблемой, стоящей перед исследователями, является необходимость разработки технологии очистки дсРНК, способной давать продукт с минимальным содержанием примесей (в том числе родственных примесей белка и ДНК), сохраняя высокий выход продукта и не приводя к повышению стоимости препарата.

Известны способы экстракции РНК из клеток дрожжей *S. cerevisiae*, основанные на кипячении клеточной суспензии в различных водных растворах, в том числе в водных растворах олеата натрия (патент РФ № 2522900), олеиновой кислоты, оттитрованной щелочью (патент РФ № 2435862, патент РФ № 2510854, патент РФ № 2403288, патент РФ № 2392329), додецилсульфата натрия с добавлением (патент РФ № 2302464) или без добавления (патент РФ № 2430969) литических агентов, а также в водном растворе 2-этилгекрановой кислоты, содержащем 0,1–0,5 М раствор

натрия хлорида (патент SU № 936701). Недостатком данных способов является необходимость нагревания суспензии дрожжей до температур, превышающих 70 °С, или кипячения, поскольку в процессе подобного рода термической обработки происходит разрушение водородных связей между пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, ответственными за образование двуспиральной структуры РНК и, как следствие, ее денатурация.

Другие способы экстракции РНК из клеток дрожжей, не включающие в себя этапы термической обработки суспензии, например разрушение клеток дрожжей в буфере путем обработки додецилсульфатом натрия в концентрации 1,0% при 20–30 °С и хлороформом в концентрации до 25% при 20–30 °С (патент РФ № 2722731) являются малоэффективными, поскольку для разрушения белково-полисахаридных комплексов и липидов, входящих в состав клеточной стенки дрожжей, использования одних лишь химических агентов недостаточно.

При производстве АФС препарата РАДАМИН®ВИРО используется запатентованный способ экстракции РНК из клеток киллерного штамма *S. cerevisiae* (патент РФ № 2781832), основанный на комбинации механического (гомогенизация под давлением 600–1400 бар) и ферментативного (использование фермента зимолитина) способов разрушения клеточных стенок. Состав буферного раствора, в котором суспендируются клетки в процессе гомогенизации, способствует стабилизации структуры РНК и разрушению РНК-белковых комплексов, что позволяет увеличить чистоту и выход продукта.

В РФ зарегистрирован лекарственный препарат РАДАМИН®ВИРО (дсРНК), при производстве которого применена инновационная запатентованная методика очистки дсРНК (патент РФ № 2781833), включающая в себя в том числе и поэтапное фракционирование в растворах с различными концентрациями хлорида лития, а также несколько этапов депротенизации, что позволяет добиться высокого качества и безопасности препаратов, минимизируя содержание примесных ДНК и белков. Инновационные технологии позволили улучшить характеристики ИИ, соответствующие высоким требованиям, предъявляемым к данной группе противовирусных препаратов.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что РНК двуспиральной натриевой соль, полученная по новой технологии из киллерных штаммов дрожжей *S. cerevisiae*, проявляет высокую терапевтическую и профилактическую активность в отношении вирусов (в том числе коронавируса, включая SARS-CoV-2), что подтверждено экспериментальным исследованием, на основании которого получены патентные решения на изобретения (патент РФ № 2781832).

РАДАМИН®ВИРО, основу которого составляет разработанная по новой методике АФС, являясь ИИ «раннего типа», обладает высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем безопасности, необходимость которых продиктована современными требованиями в контексте повышения результативности лечения!

♦ стимулирует образование эндогенных ИФН I (ИФН-α, ИФН-β) и ИФН II (ИФН-γ) типов, которые являются важнейшими цитокинами иммунного ответа;

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата РАДАМИН®ВИРО (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e3ad776-6616-4e43-99c1-3133cd95b280.

- ♦ индуцирует дифференцировку миелоидных клеток;
- ♦ стимулирует фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов;
- ♦ активирует NK-клетки, усиливает Т-хелперный ответ 1-го типа, таким образом запуская врожденный и адаптивный иммунный ответ;
- ♦ обеспечивает высокую защиту организма уже на ранних стадиях заражения вирусными или бактериальными инфекциями;
- ♦ подавляет репродукцию вирусов и различных микроорганизмов (в том числе хламидий) на клеточном уровне;
- ♦ препятствует развитию инфекционного процесса за счет активации неспецифической резистентности организма;
- ♦ оптимизирует воспалительные реакции;
- ♦ обладает выраженным противовоспалительным действием;
- ♦ опосредованно стимулирует репаративные и регенераторные процессы в организме;
- ♦ произведен по инновационной технологии (высокая степень очистки).

В терапевтических дозах препарат хорошо переносится, не обладает мутагенным, тератогенным, эмбриотоксическим, канцерогенным действием, сенсибилизирующими, кумулятивными и местно-раздражающими свойствами, что обеспечивает высокий уровень безопасности лекарственного препарата, обусловленный в том числе использованием современных технологий производства. Все вышеперечисленные преимущества и терапевтические свойства позволяют рассматривать РАДАМИН®ВИРО как перспективный препарат для медицинской практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Система ИФН выступает первой линией защиты в борьбе с инфекционными агентами преимущественно вирусной природы. Препараты, относящиеся к группе индукторов эндогенного ИФН на основе дсРНК, обладают высоким потенциалом защиты организма человека от вирусов и ряда бактерий за счет активации и нормализации работы собственной иммунной системы. Несомненным их преимуществом можно считать отсутствие рисков, ассоциированных с введением экзогенных ИФН, также используемых в составе интерферонотерапии вирусных инфекций. При этом стремление к повышению эффективности данной группы препаратов при минимизации риска развития нежелательных явлений стимулировало поиск методов обработки сырья, обеспечивающих получение более чистой, а значит, более безопасной АФС, удовлетворяющей всем предъявляемым к ней требованиям. Современные технологии, используемые, например, при производстве АФС препарата РАДАМИН®ВИРО, позволили получить высокоочищенный биологический продукт, что существенно повышает безопасность препарата и открывает широкие перспективы его использования в клинической практике. ▲

Литература

1. Isaacs A., Edney M. Interference between inactive and active influenza viruses in the chick embryo. I. Quantitative aspects of interference. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1950;28(2):219–230. DOI: 10.1038/icb.1950.20.
2. Isaacs A., Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957;147(927):258–267.

3. Isaacs A., Lindenmann J., Valentine R.C. Virus interference. II. Some properties of interferon. *Proc R Soc Lond Biol Sci.* 1957;147(927):268–273.
4. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.; 2005.
6. Matsumoto M., Seya T. TLR3: interferon induction by double-stranded RNA including poly(I:C). *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(7):805–812.
7. Батенева А.В., Гамалей С.Г., Лебедев Л.Р., Даниленко Е.Д. Стимулирующее влияние дрожжевой двуспиральной РНК на активность генов белков системы интерферона. *Медицинская иммунология.* 2020;22(6):1155–1162. DOI: 10.15789/1563-0625-SEO-2082.
8. Даниленко Е.Д., Сысоева Г.М., Рослякова Е.Ю. и др. Влияние L- и M-форм двуспиральных РНК из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* на функцию фагоцитов. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2010;4(32):39–42.
9. Dunlevy F., McElvaney N.G., Greene C.M. TLR3 sensing of viral infection. *Open Infect Dis J.* 2010;4:1–10.
10. Gantier M., Williams B. The response of mammalian cells to double-stranded RNA. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18(5–6):363–371. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2007.06.016.
11. Вавиленкова Ю.А. Современные представления о системе интерферона. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2012;2:74–82.
12. *Medical microbiology.* Baron S., ed. 4th ed. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Ch. 49.
13. Исаков В.А., Исаков Д.В. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике герпесвирусных инфекций. *Клиническая медицина.* 2015;4:16–24.
14. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 1):1–47. DOI: 10.1099/vir.0.83391-0.
15. Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
16. Полосков В.В., Ершов Ф.И. Активаторы синтеза эндогенных интерферонов (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;1(18):188–192.
17. Сборник материалов «Круглого стола» научной конференции «Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных инфекций и перспективы использования при заболеваниях неинфекционной природы». Бердск; 1998.
18. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
19. 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.
20. Соколова Т.М. Иммунное узнавание вирусных нуклеиновых кислот приводит к индукции интерферонов и воспалительных цитокинов. В кн.: сборник научных статей «Интерферон-2011». М.; 2012:52.
21. Вахитов Х.М., Пикуза О.И., Вахитова Л.Ф. и др. Индукторы интерферона в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(3):103–108. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108.
22. Халдин А.А., Игнатъев Д.В. Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса: возможности и перспективы. *Эффективная фармакотерапия. Дерматология и венерология.* 2011;2:14–18.
23. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии.* 2018;63(1):10–18. DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
24. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Ершов Ф.И. Стимуляция генов сигнальной трансдукции препаратами «Ридостин», «Циклоферон» и «Ингавирин». *Цитокины и воспаление.* 2015;14(2):26–34.

25. Масычева В.И., Даниленко Е.Д., Игнатъев Г.М. и др. Особенности формирования противовирусной устойчивости при местном применении индуктора интерферона ридостина. Вопросы вирусологии. 1997;42(3):126–129.
26. Yoneyama M., Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity. *Rev Med Virol.* 2010;20(1):4–22. DOI: 10.1002/rmv.633.
27. Даниленко Е.Д., Белкина А.О., Сысоева Г.М. Создание лекарственных препаратов на основе высокополимерных дуспиральных РНК для противовирусной и противоопухолевой терапии. *Биомедицинская химия.* 2019;65(4):277–293.
28. Цыпленкова Е.С., Сысоева Г.М., Шимица Г.Г. и др. Сравнительное исследование иммуномодулирующей активности индуктора интерферона дсРНК при разных способах введения. *Российский иммунологический журнал.* 2014;8(17):3:749–751.
29. Логинова С.Я., Щукина В.Н., Борисевич С.В. Изучение динамики и уровня накопления интерферона в сыворотке крови лабораторных животных. *Антибиотики и химиотерапия.* 2018;63(11–12):3–7.
30. Бахметьев А.А. Оптимизация лечения ограниченной склеродермии на основе комбинированного применения ридостина и низкоинтенсивного лазерного излучения: дис. ... канд. мед. наук. Курск; 2007.
31. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др. Купирование поствакцинальных осложнений после оспопрививания индукторами интерферона. *Антибиотики и химиотерапия.* 2010;55(1–2):6–11.
32. Конопля А.А., Петров С.В., Газазян М.Г., Гаврилюк В.П. Клинико-иммунологическая эффективность ридостина и эспалипона в лечении больных хроническим сальпингоофоритом. *Современные наукоемкие технологии.* 2005;7:47–48.
33. De Faria I.J., Olmo R.P., Silva E.G., Marques J.T. dsRNA sensing during viral infection: lessons from plants, worms, insects, and mammals. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(5):239–253. DOI: 10.1089/jir.2013.0026.
14. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 1):1–47. DOI: 10.1099/vir.0.83391-0.
15. Immunotherapy: a guide for physicians. Khativov R.M., Ataullakhanov R.I., Shulzhenko A.E., eds. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
16. Poloskov V.V., Ershov F.I. Activation of synthesis of endogenous interferon (review). *Drug development & registration.* 2017;(1):188–192 (in Russ.).
17. Collection of materials of the "Round table" of the scientific conference "The use of ridostin for the treatment of viral and bacterial infections and the prospects for use in diseases of a non-infectious nature." Berdsk; 1998 (in Russ.).
18. Ershov F.I. Antiviral drugs: a handbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (in Russ.).
19. 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.).
20. Sokolova T.M. Immune recognition of viral nucleic acids leads to the induction of interferons and inflammatory cytokines. In the book: collection of scientific articles "Interferon-2011". M.; 2012:52 (in Russ.).
21. Vakhitov H.M., Pikuza O.I., Vakhitova L.F., Zakirova A.M., Rizvanova F.F. Interferon inducers in prevention and treatment of respiratory infections in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019;64(3):103–108 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-103-108.
22. Khaldin A.A., Ignatiev D.V. New interferon inducer Kagocel in the treatment of herpes simplex: possibilities and prospects. *Effective pharmacotherapy. Dermatology and venereology.* 2011;2:14–18 (in Russ.).
23. Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Problems of Virology.* 2018;63(1):10–18 (in Russ.). DOI: 10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18.
24. Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V., Ershov F.I. Stimulation of signaling transduction gene expression with drugs Ridostin, Cycloferon and Ingavirin. *Cytokines & inflammation.* 2015;14(2):26–34 (in Russ.).
25. Masycheva V.I., Danilenko E.D., Ignatiev G.M. Features of the formation of antiviral resistance in the local application of interferon inducer ridostin. *Voprosy virusologii.* 1997;42(3):126–129 (in Russ.).
26. Yoneyama M., Fujita T. Recognition of viral nucleic acids in innate immunity. *Rev Med Virol.* 2010;20(1):4–22. DOI: 10.1002/rmv.633.
27. Danilenko E.D., Belkina A.O., Sysoeva G.M. Development of drugs on the basis of high-polymeric double-stranded RNA for antiviral and antitumor therapy. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2019; 65(4):277–293 (in Russ.).
28. Tsyplenkova E.S., Sysoeva G.M., Shimina G.G. et al. Comparative study of immunomodulating activity of interferon inducer dsRNA using different routes of administration. *Russian Journal of Immunology.* 2014;8(17):3:749–751 (in Russ.).
29. Loginova S.J., Shchukina V.N., Borisevich S.V. The Study of the Dynamics and the Level of Accumulation of Interferon in the Serum of Laboratory Animals. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2018;63(11–12):3–7 (in Russ.).
30. Bakhmetiev A.A. Optimization of the treatment of limited scleroderma based on the combined use of ridostin and low-intensity laser radiation: thesis. Kursk; 2007 (in Russ.).
31. Loginova S.Y., Borisevich S.V., Maksimov V.A. et al. Interferon Inductor Cupping of Postvaccinal Complications After Variolation. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2010;55(1–2):6–11 (in Russ.).
32. Konoplya A.A., Petrov S.V., Gazazyan M.G., Gavrilyuk V.P. Clinical and immunological efficacy of ridostin and espalipon in the treatment of patients with chronic salpingo-oophoritis. *Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii.* 2005;7:47–48 (in Russ.).
33. De Faria I.J., Olmo R.P., Silva E.G., Marques J.T. dsRNA sensing during viral infection: lessons from plants, worms, insects, and mammals. *J Interferon Cytokine Res.* 2013;33(5):239–253. DOI: 10.1089/jir.2013.0026.

References

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Радаева Ольга Александровна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева»; 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0003-1383-2474.

Таганов Алексей Викторович — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; медицинский советник ГК «Промомед»; Россия, г. Москва, 129090, пр-т Мира, д. 13, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-5056-374X.

Рогожина Екатерина Алексеевна — соискатель кафедры биотехнологии и промышленной фармации РТУ МИРЭА; 119454, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 78; заместитель начальника отдела по разработкам новых технологий фармакологических субстанций ГК «Промомед»; Россия, г. Москва, 129090, пр-т Мира, д. 13, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-3325-2605.

Контактная информация: Таганов Алексей Викторович, e-mail: matis87177@yandex.ru.

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

Конфликт интересов: А.В. Таганов и Е.А. Рогожина являются сотрудниками ГК «Промомед».

Вклад авторов: Радаева О.А. — разработка концепции статьи, сбор данных литературы; оформление и редактирование рукописи, утверждение окончательного варианта статьи; Таганов А.В., Рогожина Е.А. — перевод иностранных источников литературы, представление актуальной информации о современных разработках в области производства фармацевтических субстанций. **Статья поступила** 29.08.2022.

Поступила после рецензирования 21.09.2022.

Принята в печать 14.10.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Radaeva — Dr. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with the course of clinical immunology and allergology, Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68. Bol'shevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1383-2474.

Aleksey V. Taganov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology with the course of cosmetology, the Faculty of Continuous Medical Education of the Medical Institute, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; medical advisor of CG Promomed; 13-1, Mira av., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5056-374X.

Ekaterina A. Rogozhina — external PhD student of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, Russian Technological University — Moscow Institute of Radio Engineering, Electronics and Automation (MIREA); 78, Vernadsky av., Moscow, 119454, Russian Federation; Deputy Head of the Department for the Development of Novel Pharmacological Substance Technologies, CG Promomed; 13-1, Mira av., Moscow, 129090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3325-2605.

Contact information: Aleksey V. Taganov, e-mail: matis87177@yandex.ru.

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

Conflict of interests: A.V. Taganov and E.A. Rogozhina are employees of CG Promomed.

Contribution of authors: Radaeva O.A. — article concept development and literature data collection; manuscript preparation and editing; final article version approval; Taganov A.V., Rogozhina E.A. — translation of foreign publications, provision of the up-to-date information on the recent advances in pharmaceutical substances production.

Received 29.08.2022.

Revised 21.09.2022.

Accepted 14.10.2022.

Индуктор эндогенных интерферонов I и II типов (α,β,γ)



Быстрое контролируемое действие

Продукция интерферонов через 2-6 часов после введения и возврат к фоновым значениям в течение 2-х суток¹

Возможность комплексного лечения и профилактики

Применение в комплексной терапии с антибиотиками и противовирусными средствами позволяет повысить эффективность лечения¹

Гибкие схемы терапии

Грипп, ОРВИ – 1 инъекция, генитальный и опоясывающий герпес – 3 инъекции, инфекционные урогенитальные заболевания (в том числе хламидоз – 4 инъекции)¹

Механизм¹ действия Радамина Виро:

1

Оптимизация воспалительной реакции

2

Активация синтеза белков, тормозящих процесс производства вирусных копий в пораженных клетках

3

Стимуляция репаративных и регенеративных процессов

4

Активация неспецифической резистентности организма



¹ Инструкция по медицинскому применению

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-650-655

Кашель у детей: современный подход к рациональной фармакотерапии

С.В. Николаева¹, Е.В. Каннер¹, И.Д. Каннер², М.Л. Максимов³⁻⁵,
О.О. Погорелова¹, Е.К. Шушаклова¹, Ю.Н. Хлыповка¹

¹ФБУН ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань, Россия

⁴РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кашель у детей — один из самых частых симптомов как в амбулаторной, так и в госпитальной практике. Именно эта жалоба становится основным поводом для обращения родителей пациентов (особенно раннего возраста) за медицинской помощью. В статье представлен современный взгляд на проблему кашля в педиатрической практике. Освещены вопросы классификации, этиологии и терапии кашля у детей. Описаны ключевые особенности эпителия дыхательных путей, который представляет собой сложный многоклеточный слой, простирающийся от носоглотки до мелких дыхательных путей, и функционирует как иммунный респираторный барьер в раннем возрасте: развивается, созревает и регенерирует, чтобы адаптироваться к изменениям в окружающей среде. В статье приведены данные клинических исследований применения препаратов выбора для лечения кашля у детей. Выбор препарата должен быть персонифицированным и зависеть от степени влияния кашля на состояние пациента, интенсивности, продуктивности и давности кашля, характера бронхиального секрета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кашель, дети, эпителий дыхательных путей, иммунный ответ, иммунитет, противокашлевое средство, бутамират.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Николаева С.В., Каннер Е.В., Каннер И.Д. и др. Кашель у детей: современный подход к рациональной фармакотерапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):650–655. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-650-655.

Cough in children: the current approach to rational pharmacotherapy

S.V. Nikolaeva¹, E.V. Kanner¹, I.D. Kanner², M.L. Maksimov³⁻⁵,
O.O. Pogorelova¹, E.K. Shushakova¹, Yu.N. Khlypovka¹

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

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Cough in children is one of the most common symptoms both in outpatient and hospital practices. It is the main reason why parents of these patients (especially of younger kids) seek for medical care. The article highlights the current view on the cough in pediatric practice. It elucidates cough classification, etiology, and therapy in children. The authors describe characteristics of the respiratory epithelium, a multicellular layer, that extends from the nasopharynx to the small airways and acts as a respiratory barrier coordinating immune response in the early childhood, undergoing the process of development, maturation, and regeneration to adapt to the changing environment. The article presents findings of the clinical studies assessing the medications of choice that were used for the treatment of coughs in children. The selection of right drugs should be based on individual patient's needs and depend on the extent of cough impact on the patient condition. Also, it is necessary to consider whether the cough is intense, productive, for how long it lasts and to analyse bronchial mucus characteristics.

KEYWORDS: cough, children, respiratory epithelium, immune response, immunity, antitussives, butamirate.

FOR CITATION: Nikolaeva S.V., Kanner E.V., Kanner I.D. et al. Cough in children: the current approach to rational pharmacotherapy. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):650–655 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-650-655.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель является защитно-приспособительной реакцией организма, направленной на выведение из дыхательных путей инородных веществ и/или патологически

измененного трахеобронхиального секрета. С диагностической, выявлением причины и лечением кашля в педиатрической клинической практике может столкнуться врач любой специальности, однако чаще всего пациенты об-

Таблица. Основные причины кашля у детей**Table.** Major causes of cough in children

Острый кашель / Acute cough	Хронический кашель / Chronic cough	
ОРИ различной этиологии: вирусной, бактериальной или сочетанной вирусно-бактериальной: / ARIs of various etiology: of viral, bacterial, or combined viral/bacterial causes: ринит / rhinitis аденоидит / adenoiditis ларингит / laryngitis ларинготрахеит / laryngotracheitis бронхит, обструктивный бронхит, бронхиолит / bronchitis, obstructive bronchitis, bronchiolitis пневмония / pneumonia	Заболевания дыхательной системы Respiratory diseases	Заболевания других органов и систем Diseases of other organs and systems
	Хронический бронхит / Chronic bronchitis Инородное тело дыхательных путей / Airway foreign bodies Бронхиальная астма / Asthma Синуситы (риносинусит) / Sinusitis (rhinosinusitis) Объемные образования / Mass lesions Муковисцидоз / Cystic fibrosis	Сердечно-сосудистой системы (недостаточность левого желудочка, отек легких, сердечная астма, аневризма аорты и др.) / Cardiovascular system (left ventricular insufficiency, pulmonary edema, cardiac asthma, aortic aneurysm, etc.) Желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рефлюкс-эзофагит, инородное тело пищевода) / Gastrointestinal tract (gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis, esophagus foreign body) Нервной системы (психогенный кашель, ларингоневроз) / Nervous system (psychogenic cough, laryngoneurosis) Эндокринной системы / Endocrine system

ращаются за первичной медицинской помощью к участковому педиатру. В статье рассмотрена проблема кашля в педиатрической практике с точки зрения современных представлений об этиологии, патогенезе и подходах к лечению.

Виды кашля

Одним из наиболее важных критериев, определяющих диагностический поиск, является продолжительность кашля. В настоящее время принято выделять острый кашель с длительностью разрешения 1–3 нед., подострый, или затяжной, который длится от 3–4 до 8 нед., и хронический — более 8 нед. [1, 2]. Острый кашель в 90% случаев возникает вследствие острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей (ОРИ) и обуславливает до 35% обращений к врачу-педиатру [3]. Причиной подострого (постинфекционного) кашля часто является гиперреактивность бронхов, развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной инфекции: вирусной, микоплазменной (*Mycoplasma pneumoniae*) или хламидийной (*Chlamydophila pneumoniae*) [4, 5]. Хронический кашель чаще всего возникает как симптом различных бронхолегочных заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит) и обуславливает от 10% до 38% обращений за медицинской помощью к врачу-пульмонологу. Частой причиной хронического кашля у детей может служить гастроэзофагеальный рефлюкс. Также, преимущественно у детей школьного возраста, встречается психогенный кашель.

По характеру выделяют непродуктивный (сухой) и продуктивный кашель.

Существует большая группа различных патологических состояний, которые приводят к возникновению кашля (см. таблицу) [6–8].

У детей чаще всего причинами кашля становятся воспаление органов дыхания (инфекционного или неинфекционного генеза), аспирация инородного тела, пороки развития бронхолегочной системы, психогенные факторы и др. При этом у детей дошкольного возраста причинами кашля выступают инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания (в 67% случаев), а у школьников — аллергические заболевания респираторного тракта [9].

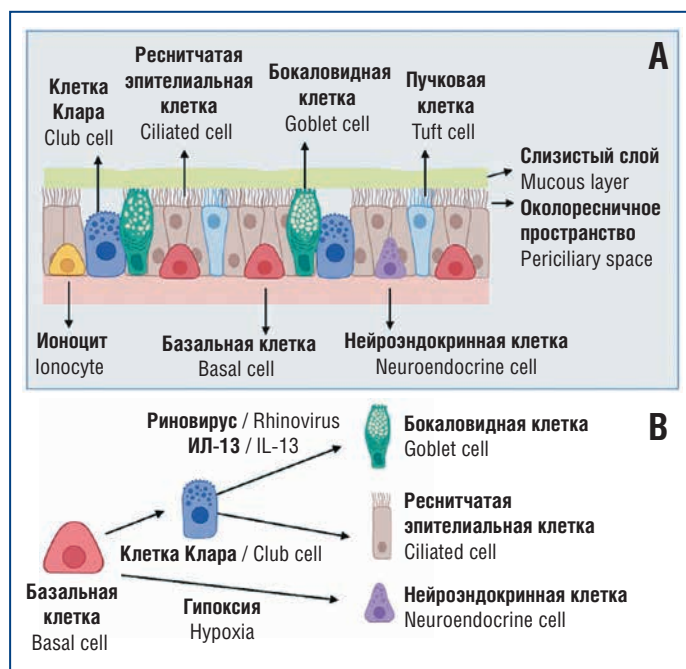


Рисунок. Гетерогенность и адаптивность эпителиальных клеток дыхательных путей [10]

Figure. Heterogeneity and adaptivity of the airway epithelial cells [10]

КАШЕЛЬ: ОТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Знание основных анатомических и функциональных различий дыхательных путей у детей и взрослых способствует пониманию различных респираторных симптомов и болезненных состояний в детском возрасте. Оно необходимо для диагностики, лечения и профилактики острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Недавно были идентифицированы дополнительные клеточные подтипы и функции, что в целом значительно улучшило понимание работы эпителия дыхательных путей в норме и во время болезни. Стало ясно, что внутри псевдомногослойного респираторного эпителиального барьера существует по крайней мере 7 субклеточных популяций с различными молекулярными программами и функциями (см. рисунок А) [10].

Динамическая многоклеточная структура эпителия дыхательных путей позволяет адаптироваться к окружающей среде. Дыхательный барьер должен обладать пластичностью при процессах развития и созревания, а также регенерации при повреждениях. Одним из важнейших компенсаторных процессов в эпителии является дифференцировка клеток-предшественников в реснитчатые или слизеобразующие клетки. Показано, что дифференцировка, основанная на реализации генетически обусловленной программы, определяет судьбу реснитчатых или бокаловидных клеток в зависимости от воздействия окружающей среды [11]. Например, цитокины типа 2 (в том числе интерлейкин (ИЛ) 13) или риновирусная инфекция способствуют дифференцировке бокаловидных клеток и увеличению продукции слизи (см. рисунок В).

Эпителий дыхательных путей означает гораздо больше, чем просто защитный клеточный слой. Идентификация множественных иммунных функций эпителия верхних и нижних дыхательных путей произвела революцию в нашем понимании респираторного иммунитета, особенно в отношении слизистого барьера [12, 13]. Было показано, что воздействие патогенов (вирусных или бактериальных) и/или аллергенов и раздражителей окружающей среды в раннем возрасте определяет риск многих респираторных заболеваний, включая астму, в более позднем возрасте [14–16]. В значительной степени этот риск зависит от структурной и функциональной целостности эпителия. Таким образом, продвижение в понимании его биологии представляет собой важный шаг в профилактике и лечении респираторных заболеваний [10, 17–19].

При обращении пациента с кашлем для уточнения диагноза необходимо выяснить анамнез вакцинации (проведение прививки против коклюша и время, прошедшее после вакцинации), анамнез предшествующих заболеваний (эпизоды риносинусита, крупа, бронхита, аллергологический и неврологический анамнез, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы), наследственный анамнез. Помимо этого, уточнить характер первых симптомов (острый или связанный с ОРВИ), время появления кашля (утро, день, ночь, при физической нагрузке или в покое), симптомы, предшествующие или сопровождающие кашель (лихорадка, насморк, осиплость, одышка, дистанционные хрипы, изжога, боль в животе, поперхивание во время еды), а также эффективность лекарственных препаратов или определенного положения тела для облегчения кашля. Диагностическая тактика ведения пациента с кашлем включает также объективный осмотр, проведение лабораторных (в том числе этиологическая диагностика возбудителя) и инструментальных методов исследования.

В настоящее время не вызывает сомнения необходимость индивидуального подхода при ведении пациента с кашлем. Выбор препарата носит персонализированный характер и зависит от степени влияния кашля на состояние пациента, интенсивности, продуктивности и давности кашля, характера бронхиального секрета. Препараты для лечения кашля включают: противокашлевые лекарственные средства, мукоактивные препараты. Противокашлевые препараты по механизму действия обычно подразделяют на периферические и центральные. Периферические противокашлевые средства действуют вне центральной нервной системы (ЦНС) посредством подавления одного или нескольких сенсорных рецепторов блуждающего нерва. Центральные противокашлевые средства, по-

падая в ЦНС, оказывают свое действие непосредственно на центральные рефлекторные пути кашля. Назначение противокашлевых препаратов может быть целесообразно только при сухом кашле, который негативно влияет на качество жизни ребенка (нарушает сон, снижает дневную активность, сопровождается болевым синдромом).

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

К наиболее известным опиоидным противокашлевым средствам относят кодеин (3-метилморфин), который, действуя непосредственно на кашлевой центр в продолговатом мозге, подавляет кашлевой рефлекс. Согласно данным литературы эффективность кодеина при остром кашле у детей не подтверждается [20].

Более того, поскольку кодеин метаболизируется в морфин в печени с помощью цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), профиль безопасности кодеина вызывает большие опасения, особенно у пациентов со «сверхбыстрым метаболизмом» CYP2D6, которые превращают кодеин в морфин быстрее, чем обычно. Кроме того, опиоидные препараты могут угнетать дыхательный центр из-за того, что их противокашлевое действие не является избирательным. Учитывая все вышеизложенное, в июле 2015 г. FDA запретило использование препаратов, содержащих кодеин, для лечения кашля и простуды у детей младше 18 лет из-за возможности серьезных побочных эффектов, включая замедленное или затрудненное дыхание [21]. В Российской Федерации по этой же причине с 1 июня 2012 г. прекращен оборот безрецептурных кодеинсодержащих препаратов. Чаще всего кодеинсодержащие препараты назначают при тяжелом непродуктивном кашле у онкологических больных (рак легкого, мезотелиома плевры и пр.).

Еще один центральный противокашлевой препарат — декстрометорфан — считается эффективным в лечении острого кашля, однако в педиатрической популяции его клиническая эффективность в настоящее время также не доказана. В четырех двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием 327 детей, страдающих острым кашлем, не выявлено положительного влияния декстрометорфана на снижение частоты кашля, сон ребенка, а также показатели симптомов, зафиксированных родителями. Более того, по сравнению с плацебо прием декстрометорфана ассоциировался с серьезными побочными эффектами (дистония, анафилаксия при стандартных дозах; психоз, галлюцинации, атаксия, сонливость, периферическая невралгия, дегенерация мозжечка) [20].

В России зарегистрированы препараты линии Омнитус® (международное непатентованное наименование — бутамират, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, и сироп), продемонстрировавшие хорошую эффективность в клинических исследованиях. Их применение эффективно снижает выраженность сухого кашля, при этом, по данным клинического исследования [22], уже к 5-му дню от начала терапии усредненная выраженность данного симптома у группы пациентов (n=40) с сухим кашлем на фоне острой респираторной вирусной инфекции составила 0,45 балла по 3-балльной шкале (где 0 баллов означает отсутствие симптома, а 3 балла — его максимальную выраженность). При этом среднее значение выраженности сухого кашля до начала терапии составляло 2,4 балла.

К мукоактивным препаратам относят мукокинетики (влияют на реологические свойства — объем, вязкость, подвижность — преимущественно золевого компонента бронхиального секрета), муколитики (влияют на реологические свойства — вязкость, эластичность, адгезивность — преимущественно гелевого компонента бронхиального секрета), мукорегуляторы (изменяют продукцию бронхиального секрета и соотношение основных типов клеток в слизистой бронхов).

Несмотря на то, что научные знания о нейрофизиологических путях, участвующих в кашлевом рефлексе, значительно расширились за последние годы, в диагностике и лечении кашля сохраняются трудности. Поскольку вирусные ОРВИ являются наиболее распространенными причинами острого кашля, в подавляющем большинстве случаев такие пациенты в лечении, как правило, не нуждаются. Этиотропная терапия ОРВИ к лечению большинства респираторных вирусов не разработана, а антибиотики, как было неоднократно показано ранее, не влияют на течение респираторной вирусной инфекции и не предотвращают осложнений у пациентов без сопутствующей легочной патологии [23, 24].

Поэтому детей с острым кашлем можно лечить симптоматически, однако при патологически сильном кашле, когда возникают жалобы у самого больного и беспокойство у всей семьи, необходимо своевременное выяснение причин данного состояния и назначение соответствующей терапии. Большинство средств от кашля, используемых у взрослых, имеют ограничения по возрасту, неприемлемое соотношение риска и пользы, в связи с чем применение их в педиатрической практике невозможно. Кроме того, многие педиатры используют так называемую отвлекающую терапию, паровые ингаляции с эфирными маслами, немедикаментозную терапию с использованием горячих напитков, леденцов от кашля и т. п., но, к сожалению, эти подходы бывают малоэффективными. Поскольку кашель часто является крайне неприятным симптомом, оказывает значительное влияние на качество жизни (сон и повседневную активность детей и родителей), то, чтобы избежать неблагоприятного воздействия на самочувствие, следует отдавать предпочтение противокашлевым средствам периферического действия, таким как бутамират, из-за благоприятного профиля эффективности и безопасности, а также соотношения риска и пользы. Следует избегать назначения антибактериальной терапии, которая может вызывать побочные эффекты, способствует развитию антибиотикорезистентности, влечет за собой дополнительные медицинские расходы [25, 26]. Несмотря на то, что ОРВИ обычно протекает в легкой форме, быстро поддается лечению и купируется самостоятельно, тем не менее у 12% детей с острым кашлем могут развиваться осложнения (бронхит или пневмония), когда госпитализация требуется в 1–2% случаев. Хотя данных о прогностической ценности признаков и симптомов у детей с острым кашлем немного, исследования показали, что у детей с их наличием и лихорадкой вероятность осложнений составляет 18% и 28% соответственно [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время кашель остается социально значимой проблемой системы здравоохранения. В большинстве случаев, возникающий как симптом ОРВИ, кашель не тре-

бует активных врачебных вмешательств, так как имеет доброкачественное и самокупирующееся течение. С другой стороны, это наиболее распространенная жалоба, с которой пациенты часто обращаются к врачу, тратят большие суммы денег на лечение, а при осложненном течении заболевания могут нуждаться в госпитализации. Часто необходимо симптоматическое лечение острого кашля противокашлевыми препаратами для улучшения качества жизни, восстановления физической и социальной активности, предотвращения развития затяжного и хронического кашля. Терапевтические возможности для лечения острого кашля у детей ограничены из-за побочных эффектов и опасений по поводу безопасности препаратов. Кроме того, часто пациенты применяют подход «сделай сам», самостоятельно используя безрецептурные препараты, большинство из которых не демонстрируют клинически доказанной эффективности и надежности, которые говорили бы в их пользу. Среди препаратов, используемых в настоящее время для симптоматического лечения кашля у детей, следует отдавать предпочтение противокашлевым препаратам периферического действия, таким как бутамират (Омнитус®), который уменьшает частоту и интенсивность приступов сухого кашля, обладает благоприятным соотношением риска и пользы.

Литература

1. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):260S–283S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
2. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. М.: ГВК им. Н.Н. Бурденко; 2021.
3. Kogan M.D., Pappas G., Yu S.M., Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA*. 1994;272(13):1025–1030. PMID: 8089884.
4. Феклисова Л.В., Хадисова М.К., Русанова Е.В. и др. Клинико-лабораторные особенности респираторного микоплазмоза у стационарных больных с длительным кашлем. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):24–28.
5. Феклисова Л.В., Хадисова М.К., Русанова Е.В., Каражас Н.В. Пневмоцистная инфекция у стационарных больных с повторными острыми респираторными заболеваниями. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):23–28. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-23-28.
6. Лебедева М.В. Кашель в практике педиатра. *Лечащий врач*. 2012;8:117.
7. Goldsobel A.B., Chipps B.E. Cough in the pediatric population. *J Pediatr*. 2010;156(3):352–358. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
8. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(2):155–169. DOI: 10.15586/aei.v49i2.45.
9. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Удальцова Е.В. Дифференциальная диагностика затяжного и длительного кашля у детей. *Consilium Medicum (Болезни органов дыхания)*. 2017;19(11.1):7–16.
10. Xu-Chen X., Weinstock J., Rastogi D. et al. The airway epithelium during infancy and childhood: A complex multicellular immune barrier. *Basic review for clinicians. Paediatr Respir Rev*. 2021;38:9–15. DOI: 10.1016/j.prrv.2021.04.002.
11. Persson B.D., Jaffe A.B., Fearn R., Danahay H. Respiratory syncytial virus can infect basal cells and alter human airway epithelial differentiation. *PLoS One*. 2014;9(7):e102368. DOI: 10.1371/journal.pone.0102368.
12. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C. et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.
13. Calvén J., Ax E., Rådinger M. The Airway Epithelium-A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8907. DOI: 10.3390/ijms21238907.

14. Michi A.N., Love M.E., Proud D. Rhinovirus-Induced Modulation of Epithelial Phenotype: Role in Asthma. *Viruses*. 2020;12(11):1328. DOI: 10.3390/v12111328.
15. Jamieson K.C., Warner S.M., Leigh R., Proud D. Rhinovirus in the Pathogenesis and Clinical Course of Asthma. *Chest*. 2015;148(6):1508–1516. DOI: 10.1378/chest.15-1335.
16. Alashkar Alhamwe B., Miethel S., Pogge von Strandmann E. et al. Epigenetic Regulation of Airway Epithelium Immune Functions in Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:1747. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01747.
17. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun*. 2020;12(1):4–20. DOI: 10.1159/000503030.
18. Smith S.B., Dampier W., Tozeren A. et al. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33174. DOI: 10.1371/journal.pone.0033174.
19. Hsu A.C. Influenza Virus: A Master Tactician in Innate Immune Evasion and Novel Therapeutic Interventions. *Front Immunol*. 2018;9:743. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00743.
20. Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
21. US Food and Drug Administration. Codeine cough-and-cold medicines in children: drug safety communication — FDA evaluating the potential risk of serious side effects, July 7, 015. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453379> (access date: 01.09.2022).
22. Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р., Котова Е.Н., Пивнева Н.Д. Новые возможности симптоматической терапии кашля у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2012;91(6):111–116.
23. Федотова М.М., Акперов Э.Г., Елисеев В.Ю. и др. Антибиотикотерапия при острых респираторных вирусных инфекциях у детей: что знают родители об антибиотиках и антибиотикорезистентности? *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(2):85–92. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-85-92.
24. Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S. et al. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. DOI: 10.1124/pr.111.005116.
25. 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.
26. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302(7):758–766. DOI: 10.1001/jama.2009.1163.
27. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinf.31039.
28. Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(2):155–169. DOI: 10.15586/aei.v49i2.45.
29. Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Udaltsova E.V. Differential diagnosis of prolonged and prolonged cough in children. *Consilium Medicum (Bolezni organov dy`xaniya)*. 2017;19(11.1):7–16 (in Russ.).
30. Xu-Chen X., Weinstock J., Rastogi D. et al. The airway epithelium during infancy and childhood: A complex multicellular immune barrier. Basic review for clinicians. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:9–15. DOI: 10.1016/j.prrv.2021.04.002.
31. Persson B.D., Jaffe A.B., Fearn R., Danahay H. Respiratory syncytial virus can infect basal cells and alter human airway epithelial differentiation. *PLoS One*. 2014;9(7):e102368. DOI: 10.1371/journal.pone.0102368.
32. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C. et al. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:761. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00761.
33. Calvén J., Ax E., Rådinger M. The Airway Epithelium—A Central Player in Asthma Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):8907. DOI: 10.3390/ijms21238907.
34. Michi A.N., Love M.E., Proud D. Rhinovirus-Induced Modulation of Epithelial Phenotype: Role in Asthma. *Viruses*. 2020;12(11):1328. DOI: 10.3390/v12111328.
35. Jamieson K.C., Warner S.M., Leigh R., Proud D. Rhinovirus in the Pathogenesis and Clinical Course of Asthma. *Chest*. 2015;148(6):1508–1516. DOI: 10.1378/chest.15-1335.
36. Alashkar Alhamwe B., Miethel S., Pogge von Strandmann E. et al. Epigenetic Regulation of Airway Epithelium Immune Functions in Asthma. *Front Immunol*. 2020;11:1747. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01747.
37. Kikkert M. Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses. *J Innate Immun*. 2020;12(1):4–20. DOI: 10.1159/000503030.
38. Smith S.B., Dampier W., Tozeren A. et al. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33174. DOI: 10.1371/journal.pone.0033174.
39. Hsu A.C. Influenza Virus: A Master Tactician in Innate Immune Evasion and Novel Therapeutic Interventions. *Front Immunol*. 2018;9:743. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00743.
40. Smith S.M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD001831. DOI: 10.1002/14651858.CD001831.pub5.
41. US Food and Drug Administration. Codeine cough-and-cold medicines in children: drug safety communication — FDA evaluating the potential risk of serious side effects, July 7, 015. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm453379> (access date: 01.09.2022).
42. Radtsig Ye.Yu., Bogomil'skiy M.R., Kotova Ye.N., Pivneva N.D. New opportunities for symptomatic treatment of cough in children. *Pediatrics im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(6):111–116 (in Russ.).
43. Fedotova M.M., Akperov E.G., Eliseev V.U. et al. Antibiotic therapy for acute respiratory viral infections in children: what do parents know about antibiotics and antibiotic resistance? *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(2):85–92 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-85-92.
44. Dicipinigitis P.V., Morice A.H., Birring S.S. et al. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. DOI: 10.1124/pr.111.005116.
45. 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.
46. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302(7):758–766. DOI: 10.1001/jama.2009.1163.
47. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and Management of Recurrent Respiratory Tract Infections in Children: A Practical Guide. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinf.31039.

References

1. Chang A.B., Glomb W.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):260S–283S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
2. Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov Ye.V. Cough: Guidelines for Physicians. M.: GVKG im. N.N. Burdenko; 2021 (in Russ.).
3. Kogan M.D., Pappas G., Yu S.M., Kotelchuck M. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. *JAMA*. 1994;272(13):1025–1030. PMID: 8089884.
4. Feklisova L.V., Khadisova M.K., Rusanova E.V. et al. Clinico-laboratory specificities of respiratory mycoplasmosis in hospital patients with persistent cough. *Infectious diseases*. 2012;10(№ 3):24–28 (in Russ.).
5. Feklisova L.V., Khadisova M.K., Rusanova Ye.V., Karazhas N.V. Pneumocystis infection in inpatients with recurrent acute respiratory infections. *Infectious diseases*. 2019;17(4):23–28 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-4-23-28.
6. Lebedeva M.V. Cough in pediatric practice. *Lechaschi Vrach*. 2012;8:117 (in Russ.).
7. Goldsobel A.B., Chipps B.E. Cough in the pediatric population. *J Pediatr*. 2010;156(3):352–358. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
8. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Николаева Светлана Викторовна — д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора

ра; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3880-8112.

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 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., главный внештатный специалист — клинический фармаколог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; профессор кафедры фармакологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Погорелова Ольга Олеговна — к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-3346-1132.

ШушакOVA Екатерина Константиновна — младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-2619-9110.

Хлыповка Юлия Николаевна — к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-4821-676X.

Контактная информация: Каннер Екатерина Валерьевна, e-mail: ekanner@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.09.2022.

Поступила после рецензирования 03.10.2022.

Принята в печать 26.10.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana V. Nikolaeva — Dr. Sc. (Med.), 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; ORCID iD 0000-0003-3880-8112.

Ekaterina V. Kanner — Dr. 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 0000-0003-3204-1846.

Il'ya D. Kanner — 5th-grade student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Maksim L. Maksimov — Dr. Sc. (Med.), Chief outsource specialist — clinical pharmacologist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; Dean of the Faculty of Preventive Medicine and Healthcare Organization, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Olga O. Pogorelova — C. Sc. (Med.), 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 0000-0002-3346-1132.

Ekaterina K. Shushakova — 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 0000-0003-2619-9110.

Yulia N. Khlypovka — C. Sc. (Med.), 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 0000-0003-4821-676X.

Contact information: Ekaterina V. Kanner, e-mail: ekanner@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 08.09.2022.

Revised 03.10.2022.

Accepted 26.10.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-656-658

Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента на фоне хронического гепатита С

И.А. Матязж¹, Е.В. Ивахненко¹, А.В. Грохотова²¹ГБУЗС «Городская инфекционная больница», Севастополь, Россия²Институт «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

В связи с пандемией новой коронавирусной инфекции в категорию повышенного риска попадают люди с ВИЧ-инфекцией, так как имеют сниженный иммунитет и сопутствующую патологию. На данный момент происходит активное изучение особенностей течения коронавирусной инфекции у разных групп населения с сопутствующими болезнями, в том числе и у ВИЧ-позитивных пациентов. В статье представлено описание течения новой коронавирусной инфекции у мужчины 44 лет с впервые установленными на момент госпитализации ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С с низкой ферментативной активностью. По данным КТ органов грудной клетки в сегментах S2, S3, S4, S5, S6–S10 правого легкого и в S3, S6–S10 левого легкого определялись множественные полигональные участки сниженной пневматизации по типу «матового стекла» (более выраженного в правом легком). Участки большей частью располагались субплеврально и в прикорневых зонах. Отсутствие высокоактивной антиретровирусной терапии привело к глубокой иммуносупрессии — количество лейкоцитов за время госпитализации снизилось с $3,62 \times 10^9/\text{л}$ до $2,54 \times 10^9/\text{л}$. Несмотря на это, в течение всего периода заболевания состояние пациента оставалось стабильным (средней тяжести), осложнений не зарегистрировано.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, COVID-19, новая коронавирусная инфекция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Матязж И.А., Ивахненко Е.В., Грохотова А.В. Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента на фоне хронического гепатита С. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):656–658. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-656-658.

Clinical characteristics of the novel coronavirus infection in HIV-positive patient with underlying chronic hepatitis C

I.A. Matyazh¹, E.V. Ivakhnenko¹, A.V. Grokhotova²¹City Infectious Diseases Hospital, Sevastopol, Russian Federation²Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy", V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

In view of the global pandemic caused by the novel coronavirus disease, HIV-infected people fall into a higher risk group, as they have a weakened immune system and underlying health conditions. Currently, much research focuses on the clinical characteristics of the coronavirus infection in various population groups with comorbidities, including HIV-positive patients. The article describes the clinical course of the novel coronavirus infection in a male patient, 44 years of age, newly diagnosed with HIV at the time of hospitalization, who also had chronic hepatitis C with low specific enzyme levels. The chest CT scans demonstrated multiple polygonal sites of increased attenuation of the lung parenchyma (ground glass opacities) in segments S2, S3, S4, S5, S6–S10 of the right lung and in S3, S6–S10 segments of the left lung; these changes were more pronounced in the right lung. Most of the sites were detected in the subpleural region and close to the lung roots. The absence of highly active antiretroviral therapy resulted in a severe immunosuppression — during patient's stay at the hospital the number of leucocytes decreased from $3.62 \times 10^9/\text{l}$ to $2.54 \times 10^9/\text{l}$. However, in the entire period of illness, his condition remained stable (moderate severity), and no complications were reported.

KEYWORDS: HIV-infection, chronic hepatitis C, COVID-19, novel coronavirus infection.

FOR CITATION: Matyazh I.A., Ivakhnenko E.V., Grokhotova A.V. Clinical characteristics of the novel coronavirus infection in HIV-positive patient with underlying chronic hepatitis C. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):656–658 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-656-658.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с продолжающейся пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в категорию повышенного риска заболевания попадают люди с ВИЧ-инфекцией, которые отличаются сниженным по сравнению с общей популяцией иммунитетом, а также наличием сопутствующих заболеваний, имеющих хроническое течение [1, 2].

На данный момент ведется активное изучение эпидемиологических и клинических особенностей новой коронавирусной инфекции у разных групп населения с различными сопутствующими болезнями, в том числе и у ВИЧ-позитивных пациентов, а также разрабатываются новые средства лечения и профилактики данного заболевания [3, 4]. Чаще всего встречается респираторная форма болезни, проявля-

ющаяся в виде двусторонней пневмонии, в 15–30% наблюдений развивается острый респираторный дистресс-синдром [5, 6]. Реже наблюдается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами, могут развиваться поражения других систем и органов — центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной и эндокринной системы, миокарда, печени и почек, в тяжелых случаях регистрируются сепсис и септический шок [7].

Согласно имеющимся данным за период с 01.01.2020 по 30.06.2020 среди 235 случаев COVID-19, зарегистрированных в г. Севастополе, сочетание инфекций ВИЧ и COVID-19 выявлено однократно, что составляет 0,42%. Представляем данное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациент, 1976 г. р. (44 года).

Анамнез заболевания: с 11.03.2020 получал лечение по поводу двусторонней вирусной пневмонии в ГБУЗС «Городская больница № 3», где был контакт с больным COVID-19, в связи с чем с 14.04.2020 находился в обсервации в ГБУЗС «Городская больница № 9». При поступлении была проведена рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в трех проекциях. При исследовании выявлено интенсивное затемнение с нечеткими контурами в правом легком, легочный рисунок в прикорневой зоне справа был также деформирован. При этом синусы свободны, тень сердца и аорты соответствовала норме. На основе полученной информации поставлен диагноз правосторонней пневмонии. 18.04.2020 проведена компьютерная томография (КТ) ОГК, выявившая КТ-признаки двусторонней пневмонии: в сегментах S2, S3, S4, S5, S6–S10 правого легкого и в S3, S6–S10 левого легкого определялись множественные полигональные участки пониженной пневматизации по типу «матового стекла» (более выражено в правом легком). Участки большей частью расположены субплеврально и в прикорневых зонах. Помимо этих участков в сегментах S6–S10 правого легкого определялся участок грубой угловой деформации легочного рисунка на фоне участков консолидации легочной ткани. Суммарный размер пневматизации в S10 составил 41×31×30 мм. На остальном протяжении (в верхних долях) легочные поля равномерно пневматизированы. К концу 5-х суток госпитализации у пациента появились жалобы на головную боль, кашель, затрудненное дыхание, субфебрильную температуру.

20.04.2020 пациент был направлен для дальнейшего лечения в специализированное лечебное учреждение — ГБУЗС «Городская инфекционная больница» с подозрением на COVID-19, куда и был госпитализирован с диагнозом: «Двусторонняя вирусная пневмония. Наблюдение при подозрении на коронавирусную инфекцию» (код по МКБ-10: Z03.8, J18.9). С помощью тест-системы «Вектор-ПЦРв-2019-nCoV-RG» в мазках из носо- и ротоглотки было подтверждено наличие РНК вируса SARS-CoV-2. На основе данных опроса, осмотра и дополнительных исследований пациенту был поставлен клинический диагноз: «Коронавирусная инфекция (подтвержденная), среднетяжелая форма. Двусторонняя внегоспитальная пневмония средней тяжести ДН1» (код по МКБ-10: U07.1, J12.8).

При поступлении в ГБУЗС «Городская инфекционная больница» (20.04.2020) состоянии средней тяжести, пациент в сознании, менингеальные знаки отрицательные, кожа бледная без цианоза, слизистые оболочки чистые, влажные, бледно-розового цвета, зев спокоен, миндалины

не отечны, без налета. При аускультации в легких с левой стороны отмечено ослабленное дыхание, а в средних отделах выслушивались мелкопузырчатые влажные хрипы. Тоны сердца несколько приглушены, ритмичные, шумов нет. Живот мягкий, слабоболлезненный в области правого подреберья, печень пальпировалась на 2 см ниже края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Периферических отеков не наблюдалось. Диурез сохранен. Мочепуспускание безболезненное. Стул оформленный, без патологических изменений.

В стационаре мужчина впервые был определен как ВИЧ-позитивный с проявлениями множественных инфекций, стадия вторичных заболеваний 4Б в фазе прогрессирования, без высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) со снижением массы тела на 17% относительно табличных значений. Кроме того, диагностирован вирусный гепатит С низкой степени ферментативной активности (анализ от 21.04.2020 выявил маркеры к вирусу гепатита С — АНCV=3,248 МЕ/мл). Результаты исследования клеточного иммунитета от 24.04.2020 свидетельствовали о глубокой иммуносупрессии: общее количество лимфоцитов $0,87 \times 10^9$ /л, CD4 8% (69,6 кл/мкл), CD8 74%, CD4/CD8 0,1.

Пациент получал следующее лечение: котримоксазол 480 мг 4 р/сут 30 дней; умифеновир 200 мг 4 р/сут 14 дней; интерферон α_{2b} двойная доза 5 р/сут 14 дней; флуконазол 50 мг 1 р/сут 30 дней; цефтриаксон 2,0 внутримышечно 1 р/сут 10 дней; глицирризиновая кислота с фосфолипидами по 1 капле 3 р/сут 11 дней; цефепим 1 г 2 р/сут 10 дней; ацикловир 400 мг 3 р/сут.

В течение всего периода пребывания в стационаре пациенту регулярно проводили КТ ОГК для контроля эффективности назначенного лечения. Как указано выше, 18.04.2020 были выявлены признаки двусторонней вирусной пневмонии с участком грубой угловой деформации легочного рисунка (41×31×30 мм) в правом легком (S6–S10). Последующие исследования (02.05.2020, 14.05.2020) демонстрировали положительную динамику в виде уменьшения количества и размеров участков сниженной пневматизации, в сегментах S9–S10 правого легкого начал формироваться фиброз.

Изменения в формуле крови (21.04.2020, 19.05.2020) за период лечения свидетельствовали о положительной динамике, а также о вирусной природе заболевания пациента, но снижение общего количества лейкоцитов говорит об углублении иммуносупрессии при коронавирусной инфекции у ВИЧ-позитивного пациента, которая нуждается в коррекции. Уровень гемоглобина, при поступлении составивший 122 г/л, за период лечения повысился до 130 г/л, количество лейкоцитов снизилось с $3,62 \times 10^9$ /л до $2,54 \times 10^9$ /л, при поступлении СОЭ составила 35 мм/ч, при повторном исследовании — 9 мм/ч, количество нейтрофилов упало с 60,5% до 36,6%, а тромбоцитов — с 154×10^9 /л до 145×10^9 /л, уровень лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов в крови у пациента несколько увеличился: с 24% до 42%, с 11,1% до 18,9%, с 1,9% до 2%, с 0,3% до 0,4% соответственно. Показатели биохимического анализа крови (21.04.2022 и 19.05.2022) соответствовали норме, за исключением двух параметров: уровень АЛТ снизился с 54,6 до 34,2 Ед/л, уровень АСТ вырос с 55,4 до 60,1 Ед/л. Показатели общего анализа мочи находились в пределах референсных значений.

Продолжительность лечения в стационаре ГБУЗС «Городская инфекционная больница» составила 30 дней (с 20.04.2020 по 19.05.2020). Течение COVID-19 у пациен-

та с ВИЧ-инфекцией было благоприятным с последующим выздоровлением. К 27-му дню заболевания, несмотря на глубокую иммуносупрессию (менее 100 кл/мкл) и отсутствие ВААРТ, у пациента нормализовалась температура, исчезла отдышка, кашель крайне скудный, в основном утром. Самоочувствие в целом улучшилось, но сохранялись умеренная слабость и быстрая утомляемость. Функция органов и систем стабильна, компенсирована. Больной был выписан под наблюдение участкового терапевта в поликлинике по месту жительства. Рекомендована консультация у фтизиатра с целью решения вопроса о назначении химиопрофилактики туберкулеза для последующего ввода в ВААРТ для коррекции иммунного статуса в АПО «Центр профилактики и борьбы с ВИЧ-инфекцией» г. Севастополя, а также рекомендован дальнейший прием котримоксазола 480 мг 3 р/сут до увеличения количественного показателя CD4 более 200 кл/мкл, ацикловира 400 мг 3 р/сут и флуконазола 50 мг 2 р/сут до увеличения количественного показателя CD4 более 100 кл/мкл — с целью профилактики оппортунистической инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ

По мере роста заболеваемости COVID-19 предполагалось его более тяжелое течение у ВИЧ-позитивных людей в связи с нарушением иммунитета [8]. Ожидались более высокий уровень инфицирования, а также повышенная частота осложнений и смертности в популяции [9]. Однако проведенный анализ заболеваемости COVID-19 среди ВИЧ-позитивных пациентов за 6 мес. свидетельствует о сравнительно низкой частоте инфицирования SARS-CoV-2 и легком неосложненном течении COVID-19. Отсутствие в городе федерального значения Севастополе у пациентов с ВИЧ-инфекцией подтвержденных случаев (за исключением представленного) COVID-19 позволяет предположить у таких больных значительно меньший риск инфицирования COVID-19 на фоне ВААРТ и доминирование легких форм течения заболевания. Такие больные остаются эпидемиологически не выявленными в силу отсутствия у подавляющего большинства симптомов новой коронавирусной инфекции. К сожалению, в нашем наблюдении достоверно установить момент инфицирования ВИЧ, а значит, и проанализировать влияние продолжительности заболевания на течение COVID-19 не удалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение пациента со сниженным вследствие двух заболеваний (ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С) иммунитетом и со среднетяжелым неосложненным течением COVID-19 не укладывается в концепцию более тяжелого течения заболевания у пациентов с ослабленным иммунитетом. Выявленный феномен требует дальнейшего изучения с целью уточнения особенностей течения COVID-19 у ВИЧ-компрометированных пациентов.

Литература / References

1. Aguiar M., Stollenwerk N. Condition-specific mortality risk can explain differences in COVID-19 case fatality ratios around the globe. *Public Health*. 2020;188:18–20. DOI: 10.1016/j.puhe.2020.08.021.
2. Zhu F., Cao Y., Xu S., Zhou M. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China. *J Med Virol*. 2020;92(6):529–530. DOI: 10.1002/jmv.25732.
3. Coleman H., Snell L.B., Simons R. et al. Coronavirus disease 2019 and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a diagnostic dilemma in HIV. *AIDS*. 2020;34(8):1258–1260. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002571.

4. Larzábal F.J., Vilela A., Brusca S. et al. [Simultaneous diagnosis and favorable evolution of infection with *Pneumocystis jirovecii*, SARS-CoV-2 and advanced HIV]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(5):554–556.
5. Yano H., Nakano R., Suzuki Y. et al. Inactivation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by gaseous ozone treatment. *J Hosp Infect*. 2020;106(4):837–838. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.10.004.
6. Attaway A.H., Scheraga R.G., Bhimraj A. et al. Severe COVID-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2021;372:n436. DOI: 10.1136/bmj.n436.
7. Choudhary S., Sharma K., Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021;150:104673. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104673.
8. Gatechompol S., Avihingsanon A., Puthcharoen O. et al. COVID-19 and HIV infection co-pandemics and their impact: a review of the literature. *AIDS Res Ther*. 2021;18(1):28. DOI: 10.1186/s12981-021-00335-1.
9. Lesko C.R., Bengtson A.M. HIV and COVID-19: Intersecting Epidemics With Many Unknowns. *Am J Epidemiol*. 2021;190(1):10–16. DOI: 10.1093/aje/kwaa158.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Матяж Инга Александровна — главный врач ГБУЗ «Городская инфекционная больница»; 299003, Россия, г. Севастополь, ул. Коммунистическая, д. 40.

Ивахненко Елена Валентиновна — врач-инфекционист амбулаторно-поликлинического отделения «Центр профилактики борьбы с ВИЧ-инфекцией» ГБУЗ «Городская инфекционная больница»; 299003, Россия, г. Севастополь, ул. Коммунистическая, д. 40; ORCID iD 0000-0002-2336-3512.

Грохотова Анастасия Викторовна — аспирант Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295007, Россия, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7; ORCID iD 0000-0003-0740-0763.

Контактная информация: Грохотова Анастасия Викторовна, e-mail: anavikgro@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.09.2022.

Поступила после рецензирования 27.09.2022.

Принята в печать 20.10.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Inga A. Matyazh — Chief Physician, City Infectious Diseases Hospital of Sevastopol; 40, Kommunisticheskaya str., Sevastopol, 299003, Russian Federation.

Elena V. Ivakhnenko — Infectious disease specialist of the Outpatient Polyclinic Department "Center for HIV Prevention," City Infectious Diseases Hospital; 40, Kommunisticheskaya str., Sevastopol, 299003, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2336-3512.

Anastasia V. Grokhotova — Postgraduate student of the Institute "S.I. Georgievsky Medical Academy", V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 5/7, Lenin blvd., Simferopol, 295007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0740-0763.

Contact information: Anastasia V. Grokhotova, e-mail: anavikgro@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.09.2022.

Revised 27.09.2022.

Accepted 20.10.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666

Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции — двенадцатый сезон

А.К. Миронова^{1,2}¹ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ведущая роль респираторно-синцитиального вируса (РСВ) в развитии респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста определяет актуальность исследований, направленных на создание средств эффективной защиты детей, особенно из групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Несмотря на непрерывающуюся разработку вакцин против РСВ, единственным надежным способом профилактики РСВ-инфекции у детей остается пассивная иммунизация препаратом паливизумаб. В статье представлены данные о проведении пассивной иммунизации в г. Москве в сезоне 2021–2022 гг.: маршрутизация пациентов, показания к проведению иммунизации, организация процесса иммунизации. Также представлены собственные данные о количестве иммунизированных за 11 сезонов недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Представлена структура заболеваемости этой группы детей. Отмечена высокая частота сочетанной патологии дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: респираторно-синцитиальный вирус, недоношенные дети, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела, бронхолегочная дисплазия, иммунопрофилактика, паливизумаб.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Миронова А.К. Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции — двенадцатый сезон. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):659–666. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666.

The experience of passive immunization against respiratory syncytial viral infection: the twelfth season

A.K. Mironova^{1,2}¹Z. A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most common pathogenic agent responsible for respiratory viral infections in infants and young children. Therefore, the importance of research in the field has been driven by the need for effective preventive tools against RSV infection for children, especially those at high risk of severe RSV disease. Despite the on-going efforts to develop RSV vaccines, the passive immunization of children with a drug called palivizumab is the only reliable option for prophylactic use against RSV. The article presents data on the passive immunization carried out in Moscow in the 2021–2022 season, including the following: the patient routing, indications for immunization, and the organization of the immunization process. It also provides authors' own data on the number of immunized preterm children born with low and extremely low birth weight which were collected during 11 immunization seasons. The article also reviews the structure of morbidity in this group of children. The authors emphasize a high prevalence of the comorbidity of respiratory and cardiovascular diseases.

KEYWORDS: respiratory syncytial virus, preterm infants, very low body weight, very low birth weight (VLBW), extremely low birth weight (ELBW), bronchopulmonary dysplasia, immunoprophylaxis, palivizumab.

FOR CITATION: Mironova A.K. The experience of passive immunization against respiratory syncytial viral infection: the twelfth season. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):659–666 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования демонстрируют преобладание респираторно-синцитиального вируса (РСВ) среди других возбудителей респираторных вирусных инфекций у детей раннего возраста, не теряющее с годами своей значимости [1–5]. В частности, РСВ является основным возбудителем обструктивных бронхитов и пневмоний у детей первого года жизни [6]. Метаанализ 20 исследований за период с 2004 по 2018 г., включивший в себя более

16 000 детей раннего и младшего возраста, показал, что на долю РСВ-инфекции приходится 46% [7].

Клиническая картина РСВ во многом зависит от преморбидного фона. Так, недоношенные дети, дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС), хроническими заболеваниями дыхательной системы (бронхолегочная дисплазия (БЛД), муковисцидоз и др.), иммунодефицитами, нервно-мышечными заболеваниями переносят РСВ-инфекцию крайне тяжело, а клиническая

картина характеризуется преимущественно поражением нижних дыхательных путей с развитием обструктивных бронхолитов и пневмоний, что требует длительного лечения в условиях стационара, сопровождается высокой потребностью в кислородной терапии, вплоть до искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6–12].

Ряд работ демонстрирует отсутствие единого подхода в лечении и широкое применение не показанных, ввиду неэффективности в борьбе с вирусной инфекцией, лекарственных средств, таких как бронхолитики, антибиотики и глюкокортикоиды [11, 13, 14].

Разработка вакцины против РСВ, продолжающаяся на протяжении многих лет, остается приоритетным направлением во многих странах [15–17]. Однако на сегодняшний день по-прежнему единственным эффективным и одобренным в педиатрической практике средством борьбы с РСВ является пассивная иммунизация препаратом паливизумаб.

Паливизумаб — препарат гуманизированных моноклональных антител, связывающийся с F-белком, находящимся на поверхности РСВ, и препятствующий тем самым слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной незараженной клетки, а также слиянию мембран соседних инфицированных и неинфицированных клеток [18, 19]. Слияние клеток и образование в результате этого многоядерных гигантских клеток — синцития, является характерной особенностью РСВ, за что он и получил такое название [20]. Следует отметить, что пассивная иммунизация принципиально отличается от вакцинации тем, что в результате нее не формируется иммунологической памяти, способной обеспечить долгосрочный антигенспецифический иммунитет. В ходе пассивной иммунизации вводятся готовые антитела, способные к быстрой компенсации иммунологически незащищенного организма за счет краткосрочного, но эффективного иммунного ответа. В связи с этим пассивную иммунизацию паливизумабом проводят в эпидемический сезон у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВ.

Эффективность и безопасность паливизумаба доказаны его многолетним применением и многочисленными исследованиями. В США паливизумаб был одобрен и получил широкое распространение в 1998 г. [21]. Чуть позже стал использоваться в странах Европы и Японии. В РФ паливизумаб был зарегистрирован и одобрен к применению у детей из групп высокого риска тяжелого течения РСВ в 2010 г. В 2011 г. в рамках модернизации московского здравоохранения были созданы центры проведения пассивной иммунизации против РСВ на базе медицинских учреждений третьего уровня (детские стационары, консультационно-диагностические отделения (КДО), кабинеты катамнеза, центры восстановительного лечения (ЦВЛ). Один из подобных центров был организован на базе Центра восстановительного лечения детей, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела, являющегося структурным подразделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ».

В Москве 01.09.2022 стартовал 12-й сезон пассивной иммунизации против РСВ. Ежегодно проводится большая организационная работа по оптимизации маршрутизации и налаживания преемственности между родильными домами, перинатальными центрами, детскими стационарами и детскими поликлиниками для того, чтобы максимальное

количество детей, находящихся в группах риска, своевременно получили паливизумаб. В том числе и в связи с этим отмечается ежегодный прирост детей, получивших пассивную иммунизацию. Однако по-прежнему остаются дети из группы высокого риска тяжелого течения РСВ, не прошедшие иммунизацию или приступившие к ней позже положенного срока. Это может быть связано с недостаточной информированностью как родителей, так и медицинского персонала.

Целесообразно отметить, что в РФ показания к применению паливизумаба шире, чем во многих других странах, в том числе странах Европы, где отмечается отсутствие единых подходов, что отражено в систематическом обзоре R.M. Reeves et al. и других работах [6, 22–26].

В настоящее время в РФ пассивная иммунизация против РСВ-инфекции проводится более чем в 70 регионах. В Москве иммунизация регламентируется ежегодно пересматриваемым распоряжением Департамента здравоохранения города Москвы. В зависимости от эпидемиологической ситуации определяются даты начала иммунизации и ее планируемого завершения, пересматриваются показания к использованию паливизумаба.

Так, согласно Приложению 1 к распоряжению Департамента здравоохранения г. Москвы от 26.08.2022 № 2906-р иммунизации подлежат следующие группы детей:

1. Дети в возрасте до 6 мес. и 2 нед. жизни на момент начала сезона иммунизации, соответствующие критериям:
 - рожденные на 28–35-й неделе гестации;
 - рожденные на сроке 36 нед. и более с массой тела 2000 г и менее.
2. Дети в возрасте 24 мес. и менее, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 мес.
3. Дети в возрасте 24 мес. и менее с гемодинамически значимыми ВПС при наличии:
 - сердечной недостаточности II–IV функционального класса, требующей медикаментозного лечения;
 - легочной гипертензии средней или тяжелой степени;
 - легочно-венозного застоя;
 - цианоза.
4. Дети в возрасте 24 мес. и младше после хирургической коррекции ВПС в условиях искусственного кровообращения в раннем послеоперационном периоде, получавшие в текущем эпидемическом сезоне пассивную иммунизацию от РСВ-инфекции до выполнения хирургической коррекции порока.
5. Дети в возрасте 12 мес. и младше, рожденные на 22–27-й неделе гестации.

Помимо этого, определены группы детей, для которых решение о проведении пассивной иммунизации паливизумабом принимает консилиум специалистов на основании оценки риска развития РСВ-инфекции тяжелого течения, к которым относятся дети в возрасте 24 мес. и младше:

- ♦ с врожденными аномалиями дыхательных путей, интестинальными легочными заболеваниями;
- ♦ с врожденной диафрагмальной грыжей;
- ♦ с генетически обусловленной патологией, затрагивающей бронхолегочную систему;
- ♦ с генетически обусловленной патологией, получающие кислородную поддержку.

Целесообразно обратить внимание на то, что в 2022 г. были расширены показания к иммунизации за счет группы детей в возрасте до 6 мес. и 2 нед. жизни на момент начала сезона иммунизации, рожденных на сроке 36 нед. и более с массой тела 2000 г и менее.

Для обращения в центры иммунизации необходимо направление ф. 057/у-04, заполненное лечащим врачом детской городской поликлиники с указанием направительного диагноза и с рекомендацией проведения пассивной иммунизации, заверенное в установленном порядке. Всем пациентам, кроме указанных выше групп недоношенных детей, требуется заключение от специалистов (кардиолог, пульмонолог, хирург) согласно направляющим диагнозам.

Профилактику РСВ-инфекции необходимо начинать до начала эпидемиологического сезона. Первое введение препарата проводится еще на стационарном этапе — в нео-

натальных отделениях (отделения патологии новорожденных) накануне выписки ребенка домой. При вспышке РСВ возможно проведение иммунизации на этапе ОРВИ новорожденных. Продолжение курса пассивной иммунизации против РСВ осуществляется амбулаторно в центрах иммунизации. В настоящее время в Москве и Московской области функционируют 22 подобных центра, расположенных в различных районах для более удобной маршрутизации пациентов (табл. 1, 2).

Схема применения паливизумаба включает 5 инъекций, первая из которых осуществляется перед началом сезонного подъема заболеваемости, вызываемой РСВ, остальные — в течение сезона с интервалом 30 ± 5 дней. Регулярность введения препарата обеспечивает надежную защиту пациентов, и этому должно уделяться особое внимание, так как действие препарата сохраняется до 4–5 нед., по-

Таблица 1. Детские учреждения Департамента здравоохранения Москвы, участвующие в иммунизации против РСВ
Table 1. Childcare institutions of the Moscow City Health Department participating in the immunization against RSV

Округ	Центр иммунизации	Адрес центра	Телефон для записи
СЗАО	ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»	ул. Героев Панфиловцев, д. 28	8 (495) 490-75-00 8 (985) 717-20-27
СВАО	ГБУЗ «ГКБ № 40»	ул. Таймырская, д. 6	8 (495) 474-17-27 8 (925) 652-53-31
САО	ГБУЗ «ДИКБ № 6» ДЗМ	ул. Большая Академическая, д. 28	8 (495) 450-72-40 8 (499) 154-03-33
ЦАО	ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ»	ул. Садовая-Кудринская, д. 15	8 (499) 254-38-10 8 (499) 254-10-10
ЦАО	ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»	4-й Добрынинский пер., д. 1/9	8 (495) 959-88-00 8 (495) 959-88-03 8 (919) 769-99-59
ЦАО	ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ»	Шмитовский пр-д, д. 29	8 (499) 256-39-32 8 (967) 265-22-10 8 (499) 256-39-91
ТИНАО	ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»	ул. Сосенский стан, д. 8, стр. 5, корп. 7	8 (495) 744-07-03 8 (915) 312-35-94
ЗелАО	ГБУЗ «ГКБ им. М.П. Кончаловского ДЗМ»	г. Зеленоград, ул. Александровка, д. 8	8 (499) 729-28-91
ЮАО	ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ»	Коломенский пр-д, 4, стр. 13	8 (499) 612-29-76 8 (903) 746-47-92

Таблица 2. Учреждения здравоохранения Московской области, участвующие в иммунизации против РСВ
Table 2. Healthcare institutions of the Moscow Region participating in the immunization against RSV

Город	Учреждение для иммунизации	Адрес учреждения	Телефон для записи
Видное	ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр»	ул. Заводская, д. 17	8 (985) 788-13-36
Щелково	ГБУЗ МО «ЩПЦ»	ул. Парковая, д. 6	8 (496) 567-39-22
Королев	ГБУЗ МО «Королёвская городская больница»	ул. Циолковского, д. 24	8 (495) 512-85-97
Наро-Фоминск	ГБУЗ «Н-ФПЦ»	ул. Калинина, д. 30	8 (496) 342-01-39
Мытищи	ГБУЗ МО «НИКИ детства МЗ МО»	ул. Коминтерна, д. 24, стр. 1	8 (498) 698-60-72
Балашиха	ГБУЗ МО «МОПЦ»	Шоссе Энтузиастов, д. 12	8 (495) 521-02-60
Коломна	ГБУЗ МО «КПЦ»	ул. Дзержинского, д. 25	8 (495) 521-02-60
Люберцы	Московский областной центр охраны материнства и детства	ул. Мира, д. 6	8 (496) 619-36-11

сле чего ребенок должен получить следующую инъекцию, в противном случае он остается незащищенным от РСВ. Это подтверждено исследованиями, в которых продемонстрировано, что риск инфицирования РСВ на фоне проведения пассивной иммунизации связан с незавершенным курсом или нерегулярным введением инъекций [26, 27]. Согласно исследованиям каждая последующая инъекция увеличивает среднюю 30-дневную концентрацию вещества и титр антител в сыворотке крови по сравнению с предыдущей. Эффективность менее и более 5 доз в течение эпидемического периода не установлена, что говорит о необходимости соблюдения 5-кратного введения препарата [28, 29].

С 2011 г. проведение иммунизации в среднем осуществлялось с конца октября по май включительно. В 2021–2022 гг. был отмечен более ранний подъем заболеваемости РСВ-инфекцией, что потребовало раннего начала проведения иммунизации (в 2021 г. начало иммунизации 20 сентября, в 2020 г. — 20 октября).

До 2020 г. паливизумаб поставлялся в сухой форме, разведение препарата проводили за 30 мин до предполагаемого введения. С 2020 г. стали доступны для использования жидкие формы препарата, которые не требуют разведения и специальной подготовки.

Перед каждой инъекцией паливизумаба все дети осматриваются педиатром, который в том числе проводит тщательный сбор анамнеза.

В периоды между инъекциями ведется учет побочных реакций и нежелательных явлений, таких как изменения температуры тела, появление сыпи или других симптомов в течение 2 сут после последней иммунизации, а также учет перенесенных вирусных инфекций с момента последней иммунизации.

Перед инъекцией детям проводятся термометрия, оценка состояния кожных покровов и слизистых, измерение частоты дыхания и сердечных сокращений за 1 мин в покое. Оцениваются результаты общих анализов крови и мочи.

При отсутствии выявленных противопоказаний детям вводят паливизумаб внутримышечно из расчета 15 мг/кг массы тела в наружную поверхность бедра (1 или 2 инъекции в зависимости от дозы препарата согласно ин-

струкции). После введения препарата пациенты находятся под медицинским наблюдением не менее 30 мин.

Противопоказанием к иммунизации является повышенная чувствительность к паливизумабу или к одному из вспомогательных веществ препарата либо к другим моноклональным антителам [30].

Нежелательные явления, развившиеся у детей после введения препарата, оцениваются начиная с введения первой дозы паливизумаба и до 30-го дня после введения последней дозы.

Последующее наблюдение осуществляется педиатром ЦВЛ ежемесячно. При возникновении клинических признаков инфекционных процессов в верхних или нижних дыхательных путях, гипертермии, отклонений в анализах крови и мочи ребенок должен быть осмотрен внепланово.

Целесообразно отметить, что проведение пассивной иммунизации против РСВ препаратом паливизумаб не влияет на проведение вакцинопрофилактики согласно Национальному календарю профилактических прививок (приказы Минздрава России № 125н от 21.03.2014, № 1122н от 06.12.2021), которая также, безусловно, имеет крайне важное значение, особенно для недоношенных детей ввиду их высокой восприимчивости к вакциноуправляемым инфекциям [31]. Паливизумаб не препятствует развитию иммунитета при проведении вакцинации и не осложняет течение поствакцинального периода. Профилактическая вакцинация должна проводиться параллельно с пассивной иммунизацией паливизумабом. Так, вакцинация может быть проведена как за сутки до введения препарата, так и на следующий день. В свою очередь, медицинские отводы от вакцинации со стороны специалистов (невролог, офтальмолог, кардиолог) не являются противопоказанием к проведению иммунизации паливизумабом.

Собственный опыт

За 11 сезонов проведения пассивной иммунизации на базе ЦВЛ ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» было иммунизировано более 900 детей, среди которых преобладали недоношенные дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ,

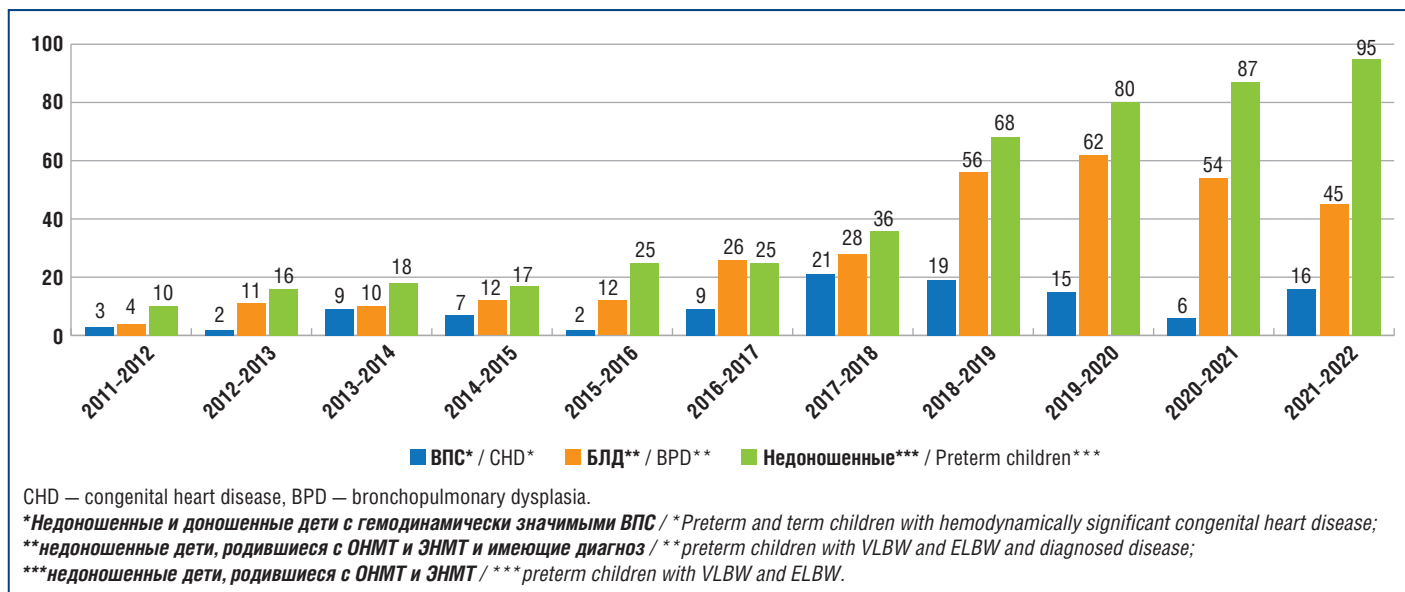


Рис. 1. Распределение детей, получивших паливизумаб в период с 2011 по 2022 г., по нозологиям

Fig. 1. Nosological distribution of children immunized with palivizumab from 2011 to 2022

Таблица 3. Структура заболеваемости недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, на момент начала наблюдения в ЦВЛ**Table 3.** Morbidity structure in preterm children with VLBW and ELBW at the beginning of observation at the RTC

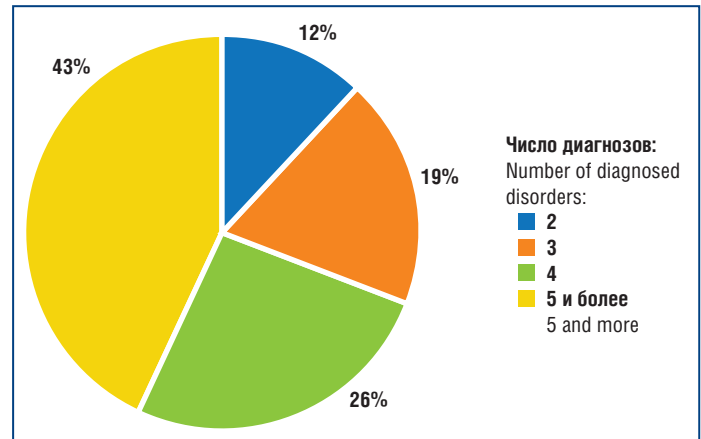
Нозологическая группа Nosological group	Количество детей / Number of children	
	абс. / abs.	%
Заболевания крови Hematologic diseases	2932	99
Заболевания ЦНС CNS diseases	2725	92
Заболевания глаз Eye diseases	2694	91
Заболевания ЖКТ Gastrointestinal diseases	2403	81
Заболевания сердечно-сосудистой системы Cardiovascular diseases	1857	62,7
Заболевания бронхолегочной системы / Diseases of bronchopulmonary system	1560	51
Заболевания почек Renal diseases	504	17

Таблица 4. Структура заболеваемости системы кровообращения у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ***Table 4.** Structure of circulatory system diseases in preterm children with VLBW and ELBW*

Заболевания Diseases	Количество детей Number of children	
	абс. / abs.	%
ВПС ¹ (в том числе без ГЗОАП) Congenital heart diseases ¹ (including those without HSOAD)	710 (308)	24,0 (10,4)
ЛГ ² / PH ²	183	6,2
Младенческие гемангиомы Infantile hemangioma	680	23,0
Гипертрофия миокарда левого желудочка ³ Left ventricular hypertrophy ³	118	4,0
Нарушения ритма сердца Cardiac arrhythmias	207	7,0
Итого / Total	2090	70,6

Примечание. ЛГ — легочная гипертензия, ГЗОАП — гемодинамически значимый открытый артериальный проток. *У некоторых пациентов имелось несколько патологий. ¹Включены ГЗОАП и открытое овальное окно, ²персистирующая ЛГ новорожденных, ЛГ при БЛД или сопровождающая ВПС, ³выявлена по результатам ЭхоКГ.

Note. PH — pulmonary hypertension; HSOAD — hemodynamically significant open arterial duct. *Some patients had comorbidities. ¹Includes HSOAD and open foramen ovale, ²persistent PH of the newborn, PH co-occurring with bronchopulmonary dysplasia or associated with congenital heart diseases, ³detected by echocardiogram.

**Рис. 2.** Частота комбинированной патологии у недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ**Fig. 2.** Prevalence of comorbidities in preterm children with VLBW and ELBW

что в том числе обусловлено спецификой центра, оказывающего помощь данному контингенту детей (рис. 1). На втором месте находятся недоношенные дети, родившиеся с ОНМТ и ЭНМТ и имеющие диагноз БЛД.

При этом важно подчеркнуть, что глубоко и экстремально недоношенные дети являются одной из наиболее уязвимых групп, что связано с высокой частотой и структурой заболеваемости данного контингента детей.

Нами был проведен анализ частоты и структуры заболеваемости недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ, состоящих на учете в ЦВЛ за период 2012–2021 гг. (n=2961). В таблице 3 представлены данные по заболеваемости данной группы детей на момент перехода на амбулаторное наблюдение и постановки на учет в ЦВЛ, в среднем на 3–4-м месяце жизни.

Как видно из таблицы 3, среди наблюдаемых детей, помимо заболеваний крови (которые в 98% случаев были представлены поздней анемией недоношенных), ЦНС, органов зрения и ЖКТ, у 62,7% были выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы (из которых на долю гемодинамически значимых ВПС приходилось 24%, табл. 4) и бронхолегочной системы (51%), представленные в постнеонатальном периоде преимущественно БЛД.

Помимо этого, при постановке на учет в ЦВЛ отмечалась высокая частота сочетанной патологии (большинство пациентов имели не менее 4 различных заболеваний, конкурирующих между собой по степени значимости) (рис. 2).

Таким образом, высокая частота сочетанной патологии дыхательной, сердечно-сосудистой системы и непосредственно глубокой недоношенности существенно повышает риск присоединения РСВ-инфекции и тяжелых форм ее течения. Это диктует необходимость проведения пассивной иммунизации против РСВ.

Среднее количество инъекций на одного ребенка в настоящее время в ЦВЛ составляет 4, притом что до 2016 г. оно было меньше 3 (рис. 3). Эта цифра выше, чем в целом по г. Москве (3,5–3,64), ввиду того что в нашем ЦВЛ иммунизируются преимущественно дети, состоящие на амбулаторном учете и регулярно посещающие специалистов центра. Это позволяет вести регулярную работу с родителями и не упускать детей, родившихся в межсезонье (с мая по август). Колебание цифр за последние годы от 3,7 до 4,1 связано преимущественно с моментом рожде-

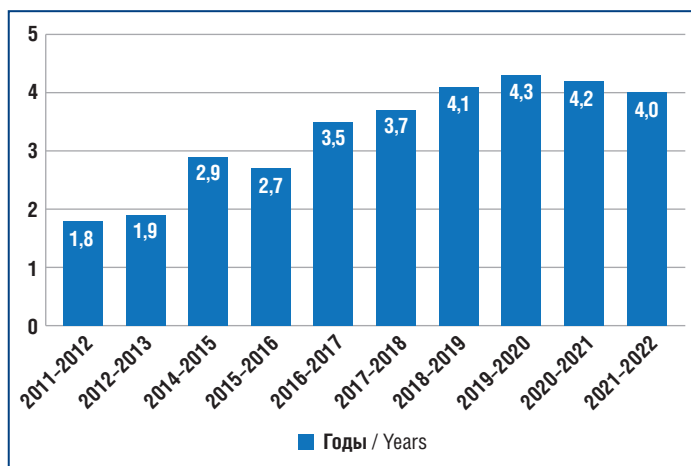


Рис. 3. Динамика среднего количества иммунизаций на 1 ребенка за сезон, по данным ЦВЛ ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»

Fig. 3. Changes in the mean number of seasonal immunizations per child over time according to the rehabilitation therapy center of Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital

ния малышей и их постановкой на учет в ЦВЛ. Дети, родившиеся в середине сезона иммунизации, получают меньше инъекций из-за окончания эпидемиологического сезона. При этом, согласно международным данным, целевой показатель частоты иммунизации паливизумабом составляет в среднем 3,2–3,5 инъекции на 1 ребенка.

Накопленный опыт пассивной иммунизации препаратом паливизумаб детей, наблюдаемых в ЦВЛ [32, 33], позволил сформулировать следующие критерии эффективности и безопасности, которые могут быть рекомендованы к использованию в клинической практике:

- ♦ отсутствие побочных реакций при введении препарата;
- ♦ значительное снижение обострений БЛД;
- ♦ отсутствие госпитализации по поводу тяжелых форм бронхитов и пневмоний в отделения реанимации и интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многолетний опыт участия в программе проведения пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции позволяет судить о ее эффективности и безопасности.

У детей, своевременно получающих инъекции паливизумаба, РСВ-инфекция отсутствует в структуре заболеваемости респираторных инфекций.

Для максимального охвата иммунизацией детей из групп риска необходимо проведение комплекса мероприятий с активным информированием как родителей, так и врачей. Крайне важно информировать участковых педиатров и узких специалистов (пульмонологи, кардиологи, кардиохирурги) о пользе и необходимости проведения иммунизации против РСВ-инфекции, об актуальных регламентирующих документах, в частности о критериях отбора пациентов для проведения иммунопрофилактики и маршрутизации таких пациентов. Необходимо проводить разъяснительную работу среди родителей на всех этапах лечения — как стационарном (ОРИТ новорожденных, неонатальные отделения), так и на этапе амбулаторного наблюдения, в том числе в отделениях катамнеза и ЦВЛ.

Литература

1. Robinson K.A., Odelola O.A., Saldanha I., McKoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(2):CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD007743.
2. Bedoya V.I., Abad V., Trujillo H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15(12):1123–1124. DOI: 10.1097/00006454-199612000-00014.
3. Hussey G.D., Apolles P., Arendse Z. et al. Respiratory syncytial virus infection in children hospitalised with acute lower respiratory tract infection. *S Afr Med J.* 2000;90(5):509–512. PMID: 10901825.
4. Moyes J., Cohen C., Pretorius M.; South African Severe Acute Respiratory Illness Surveillance Group. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010–2011. *J Infect Dis.* 2013;208(Suppl 3):S217–S226. DOI: 10.1093/infdis/jit479.
5. Moyes J., Walaza S., Pretorius M. et al.; South African Severe Acute Respiratory Illness (SARI) Surveillance Group. Respiratory syncytial virus in adults with severe acute respiratory illness in a high HIV prevalence setting. *J Infect.* 2017;75(4):346–355. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.06.007.
6. Овсянников Д.Ю., Цвєрава А.Г., Кршєминская И.В. и др. Пациенты с бронхолегочной дисплазией — группа риска тяжелого течения острого бронхита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2022;10(4):63–74. DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74.
7. Suleiman-Martos N., Caballero-Vázquez A., Gómez-Urquiza J.L. et al. Prevalence and Risk factors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2021;11:416. DOI: 10.3390/jpm11050416.
8. Овсянников Д.Ю., Кршєминская И.В., Украинцев С.Е. Острый бронхит. *Неонатальная пульмонология.* Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.; 2022.
9. Овсянников Д.Ю., Кршєминская И.В. Острый бронхит. *Детская пульмонология: национальное руководство.* Под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021:358–373. DOI: 10.33029/9704-5857-0-2021-DEP-1-960.
10. Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А., Ковалев И.А., Солдатов И.Г. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей с врожденными пороками сердца: актуальность проблемы и рекомендации по профилактике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(5):101–108.
11. Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д. Педиатру на каждый день — 2022. *Лихорадки: Справочник по диагностике и лечению.* М.: ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 2022:91–99.
12. Малахов А.Б., Анджелъ А.Е., Бережанский П.В. и др. Интерлейкиновый профиль у детей с острым бронхитом (предварительные данные). *Доктор.ру.* 2021;20(10):12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17.
13. Rocca A., Biagi C., Scarpini S. et al. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3703. DOI: 10.3390/ijms22073703.
14. Клинические рекомендации. Острый бронхит. М.; 2021.
15. Mascola J.R., Fauci A.S. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):87–88. DOI: 10.1038/s41577-019-0243-3.
16. Walsh E.E., Falsey A.R., Scott D.A. et al. A Randomized Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine. *J Infect Dis.* 2022;225(8):1357–1366. DOI: 10.1093/infdis/jiab612.
17. Schmoel-Thoma B., Zareba A.M., Jiang Q. et al. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med.* 2022;386(25):2377–2386. DOI: 10.1056/NEJMoa2116154.
18. Garegnani L., Styrnisdóttir L., Roson Rodriguez P. et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.
19. Zimmer G., Budz L., Herrler G. Proteolytic activation of respiratory syncytial virus fusion protein. Cleavage at two furin consensus sequences. *J Biol Chem.* 2001;276(34):31642–3150. DOI: 10.1074/jbc.M10263200.

20. Lamb R.A., Parks G.D. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. 5.1. Wolters Kluwer: Lippencott Williams and Wilkins. 2007:1449–1496.
21. Dessain S.K. *Human antibody therapeutics for viral disease*. Berlin: Springer Verlag. 2021.
22. Reeves R.M., van Wijhe M., Lehtonen T. et al.; RESCEU Investigators. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S110–S116. DOI: 10.1093/infdis/jiac059.
23. Ginsberg G.M., Somekh E., Schlesinger Y. Should we use Palivizumab immunoprophylaxis for infants against respiratory syncytial virus? — a cost-utility analysis. *Isr J Health Policy Res*. 2018;7(1):63. DOI: 10.1186/s13584-018-0258-4.
24. Wang D., Bayliss S., Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess*. 2011;15(5):iii–iv, 1–124. DOI: 10.3310/hta15050.
25. Lewis L., Sinha I., Losty P.D. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: A systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57:239–244. DOI: 10.1002/ppul.25717.
26. Миронова А.К., Османов И.М., Шарыкин А.С. Опыт пассивной иммунопрофилактики против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(4):134–141. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-134-141.
27. Galvis C., Colmenares A., Cabrales L. et al. Impact of immunoprophylaxis with palivizumab on respiratory syncytial virus infection in preterm infants less than 35 weeks in Colombian hospitals. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(10):2420–2427. DOI: 10.1002/ppul.26051.
28. Narayan O., Bentley A., Mowbray K. et al. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *J Med Econ*. 2020;23(12):1640–1652. DOI: 10.1080/13696998.2020.1836923.
29. Sanders S.L., Agwan S., Hassan M. et al. Immunoglobulin treatment for hospitalized infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;8(8):CD009417. DOI: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.
30. Yeo K.T., Yung C.F., Khoo P.C. et al. Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Preterm Infants in a Setting With Year-Round Circulation. *J Infect Dis*. 2021;224(2):279–287. DOI: 10.1093/infdis/jiaa749.
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Синагис®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f67839d-2d9d-4dc9-8676-43aeaf8eff03 (дата обращения: 03.09.2022).
32. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей: Методические рекомендации. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Назматовой-Барановой, И.А. Беляевой и др. М.: ПедиатрЪ; 2019.
33. Миронова А.К., Османов И.М. Опыт проведения пассивной иммунизации против РСВ-инфекции у глубоко недоношенных детей. *Практика педиатра*. 2021;(4):31–36.
- HIV-infected and HIV-uninfected South African children, 2010–2011. *J Infect Dis*. 2013;208(Suppl 3):S217–S226. DOI: 10.1093/infdis/jit479.
5. Moyes J., Walaza S., Pretorius M. et al.; South African Severe Acute Respiratory Illness (SARI) Surveillance Group. Respiratory syncytial virus in adults with severe acute respiratory illness in a high HIV prevalence setting. *J Infect*. 2017;75(4):346–355. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.06.007.
6. Ovsyannikov D.Yu., Tsverava A.G., Krsheminskaya I.V. et al. Patients with bronchopulmonary dysplasia are at risk of severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2022;10(4):63–74 (in Russ.). DOI: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74.
7. Suleiman-Martos N., Caballero-Vázquez A., Gómez-Urquiza J.L. et al. Prevalence and Risk actors of Respiratory Syncytial Virus in Children under 5 Years of Age in the WHO European Region: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11:416. DOI: 10.3390/jpm11050416.
8. Ovsyannikov D.Yu., Krsheminskaya I.V., Ukraintsev S.E. Acute bronchiolitis. *Neonatal pulmonology*. Ovsyannikov D.Yu., ed. M.; 2022 (in Russ.).
9. Ovsyannikov D.Yu., Krsheminskaya I.V. Acute bronchiolitis. *Pediatric pulmonology: a national guide*. Blokhin B.M., ed. M.: GEOTAR-Media; 2021:358–373 (in Russ.). DOI: 10.33029/9704-5857-0-2021-DEP-1-960.
10. Bokeria E.L., Degtyareva E.A., Kovalev I.A., Soldatova I.G. Respiratory syncytial viral infection in children with congenital heart defects: the relevance of the problem and recommendations for prevention. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(5):101–108 (in Russ.).
11. Tatochenko V.K., Bakradze M.D. Pediatrician for every day — 2022. *Fevers: Handbook of diagnosis and treatment*. M.: FSAU "NMIC of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia; 2022:91–99 (in Russ.).
12. Malakhov A.B., Angel A.E., Berezhanskiy P.V. et al. Interleukin profile in children with acute bronchiolitis (raw data). *Doctor.Ru*. 2021;20(10):12–17 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17].
13. Rocca A., Biagi C., Scarpini S. et al. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3703. DOI: 10.3390/ijms22073703.
14. Clinical guidelines. Acute bronchiolitis. M.; 2021 (in Russ.).
15. Mascola J.R., Fauci A.S. Novel vaccine technologies for the 21st century. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(2):87–88. DOI: 10.1038/s41577-019-0243-3.
16. Walsh E.E., Falsey A.R., Scott D.A. et al. A Randomized Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine. *J Infect Dis*. 2022;225(8):1357–1366. DOI: 10.1093/infdis/jiab612.
17. Schmoel-Thoma B., Zareba A.M., Jiang Q. et al. Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2377–2386. DOI: 10.1056/NEJMoa2116154.
18. Garegnani L., Styrnisdóttir L., Roson Rodriguez P. et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2.
19. Zimmer G., Budz L., Herrler G. Proteolytic activation of respiratory syncytial virus fusion protein. Cleavage at two furin consensus sequences. *J Biol Chem*. 2001;276(34):31642–3150. DOI: 10.1074/jbc.M102633200.
20. Lamb R.A., Parks G.D. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe D.M., Howley P.M., eds. *Fields Virology*. 5.1. Wolters Kluwer: Lippencott Williams and Wilkins. 2007:1449–1496.
21. Dessain S.K. *Human antibody therapeutics for viral disease*. Berlin: Springer Verlag. 2021.
22. Reeves R.M., van Wijhe M., Lehtonen T. et al.; RESCEU Investigators. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2022;226(Suppl 1):S110–S116. DOI: 10.1093/infdis/jiac059.
23. Ginsberg G.M., Somekh E., Schlesinger Y. Should we use Palivizumab immunoprophylaxis for infants against respiratory syncytial virus? — a cost-utility analysis. *Isr J Health Policy Res*. 2018;7(1):63. DOI: 10.1186/s13584-018-0258-4.
24. Wang D., Bayliss S., Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess*. 2011;15(5):iii–iv, 1–124. DOI: 10.3310/hta15050.

References

1. Robinson K.A., Odelola O.A., Saldanha I., McKoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(2):CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD007743.
2. Bedoya V.I., Abad V., Trujillo H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15(12):1123–1124. DOI: 10.1097/00006454-199612000-00014.
3. Hussey G.D., Apolles P., Arendse Z. et al. Respiratory syncytial virus infection in children hospitalised with acute lower respiratory tract infection. *S Afr Med J*. 2000;90(5):509–512. PMID: 10901825.
4. Moyes J., Cohen C., Pretorius M.; South African Severe Acute Respiratory Illness Surveillance Group. Epidemiology of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection hospitalizations among

25. Lewis L., Sinha I., Losty P.D. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in congenital diaphragmatic hernia: A systematic review of prevalence rates and palivizumab prophylaxis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57:239–244. DOI: 10.1002/ppul.25717.
26. Mironova A.K., Osmanov I.M., Sharykin A.S. Experience of passive immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children born with very low and extremely low body weight. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):134–141 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-134-141.
27. Galvis C., Colmenares A., Cabrales L. et al. Impact of immunoprophylaxis with palivizumab on respiratory syncytial virus infection in preterm infants less than 35 weeks in Colombian hospitals. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(10):2420–2427. DOI: 10.1002/ppul.26051.
28. Narayan O., Bentley A., Mowbray K. et al. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *J Med Econ.* 2020;23(12):1640–1652. DOI: 10.1080/13696998.2020.1836923.
29. Sanders S.L., Agwan S., Hassan M. et al. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;8(8):CD009417. DOI: 10.1002/14651858.CD009417.pub2.
30. Yeo K.T., Yung C.F., Khoo P.C. et al. Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Preterm Infants in a Setting With Year-Round Circulation. *J Infect Dis.* 2021;224(2):279–287. DOI: 10.1093/infdis/jiaa749.
31. Instructions for the medical use of the drug Synagis®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f67839d-2d9d-4dc9-8676-43aeaf8eff03 (access date: 09.03.2022) (in Russ.).
32. Clinical guidelines. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Belyaeva I.A. et al., eds. Moscow: *Pediatr*; 2019 (in Russ.).
33. Mironova A.K., Osmanov I.M. Experience of passive immunization against RSV infection in preterm infants. *Pediatrician's Practice.* 2021;(4):31–36 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Миронова Алена Константиновна — к.м.н., заведующая Центром восстановительного лечения детей до 3 лет ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ассистент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-7864-5090.

Контактная информация: Миронова Алена Константиновна, e-mail: dr_mironova1985@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.09.2022.

Поступила после рецензирования 05.10.2022.

Принята в печать 28.10.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Alena K. Mironova — C. Sc. (Med.), Head of the Rehabilitation therapy center for children younger than 3 years old, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; assistant of the Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7864-5090.

Contact information: Alena K. Mironova, e-mail: dr_mironova1985@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 12.09.2022.

Revised 05.10.2022.

Accepted 28.10.2022.

DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-667-670

Ошибки при диагностике ботулизма

И.В. Сергеева, Ш.Х. Рахими

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Хотя ботулизм и не относится к числу часто встречающихся заболеваний, его тяжелое течение с длительным сроком пребывания на госпитальной койке и высокая летальность позволяют считать его актуальной проблемой современной инфектологии. Несмотря на достаточно четко очерченные клинические проявления, при ботулизме зачастую встречается значительное число диагностических ошибок. Авторами проанализированы 27 историй болезни за период с 1992 по 2006 г.: 15 историй пациентов, госпитализированных с различными предварительными диагнозами, у которых впоследствии диагностировали ботулизм, и 12 историй болезни пациентов с первичным диагнозом «ботулизм», который в дальнейшем не был подтвержден. В статье описаны эпидемиологические и клинические критерии ботулизма. При проведении дифференциальной диагностики следует иметь в виду, что клиническая картина ботулизма разнообразна, а состояние пациента может варьировать от легкой до крайне тяжелой степени. Важным является проведение профилактической работы среди населения по правилам хранения и употребления грибных, рыбных и мясных консервов и продуктов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ботулизм, ботулотоксин, *Clostridium botulinum*, ранняя диагностика, дифференциальная диагностика, диагностические ошибки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сергеева И.В., Рахими Ш.Х. Ошибки при диагностике ботулизма. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(11):667–670. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-667-670.

Diagnostic errors in botulism

I.V. Sergeeva, Sh.Kh. Rakhimi

Prof. V.F. Voino-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk,
Russian Federation

ABSTRACT

Botulism is a rare but serious condition characterized by long hospitalization and high lethality and therefore is considered an important problem of modern infectiology. Multiple diagnostic errors frequently occur in botulism, though the disease has highly distinctive clinical signs. The authors reviewed 27 patient medical records from 1992–2006: 15 records of the patients hospitalized with different preliminary diagnoses and later established diagnosis "botulism" and 12 records of the patients with initially diagnosed botulism which was not confirmed. The article highlights epidemiological and clinical criteria of botulism. While generating a differential diagnosis, it is necessary to recognize that botulism has different clinical manifestations, and that the disease severity may vary from mild to serious. Preventive measures for botulism play an important role and are aimed at enhancing the public awareness of the storage and consumption of mushroom, fish, and meat cans and products.

KEYWORDS: botulism, botulinum toxin, *Clostridium botulinum*, early diagnosis, differential diagnosis, diagnostic errors.

FOR CITATION: Sergeeva I.V., Rakhimi Sh.Kh. Diagnostic errors in botulism. Russian Medical Inquiry. 2022;6(11):667–670 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-667-670.

ВВЕДЕНИЕ

Ботулизм — острое заболевание инфекционно-токсического генеза, обусловленное действием нейротоксина, вырабатываемого вегетативными формами возбудителя *Clostridium botulinum*, и клинически характеризующееся парезами и параличами поперечнополосатой и гладкой мускулатуры, иногда в сочетании с синдромом гастроэнтерита в начальном периоде. Вспышки или спорадические случаи ботулизма встречаются во всем мире. В России за последнее десятилетие регистрируется в среднем 400–500 случаев в год с летальностью 7–9%, в США — около 200 случаев в год. Хотя ботулизм и не относится к числу часто встречающихся заболеваний, его тяжелое течение, длительные сроки пребывания в стационаре и высокая ле-

тальность делают его актуальной проблемой современной инфектологии [1–3].

Эпидемиологическими и клиническими критериями ботулизма являются [4, 5]:

- ♦ употребление в пищу таких продуктов, как домашние овощные и грибные консервы, рыба домашнего копчения;
- ♦ отсутствие лихорадки;
- ♦ выраженная мышечная слабость;
- ♦ развитие парезов, параличей по нисходящему типу;
- ♦ выраженная сухость во рту при отсутствии признаков обезвоживания;
- ♦ глазные симптомы (нечеткость зрения, сетка, мгла, туман перед глазами, диплопия, анизокория, мидриаз, птоз верхнего века);

- ♦ чувство дискомфорта, комка в горле, изменение тембра голоса;
- ♦ сохранение сознания, чувствительности, слуха даже при тяжелом течении.

Дифференциальную диагностику ботулизма необходимо проводить с пищевыми токсикоинфекциями другой этиологии, отравлением (ядовитыми грибами, атропином), полиомиелитом, энцефалитами, острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), синдромом Гийена — Барре и др. Для подтверждения диагноза необходимо выполнить исследования на ботулотоксин и возбудителя ботулизма. С этой целью до введения противоботулинической сыворотки (ПБС) отбирают для анализа образцы крови, мочи, промывных вод желудка (рвотных масс). Необходимо исследовать продукты питания, предположительно являющиеся источником ботулизма. При подозрении на ботулизм показана экстренная госпитализация в инфекционный стационар, инфекционное отделение многопрофильной клиники, при тяжелой форме — в отделение интенсивной терапии или реанимации [6].

Несмотря на известные клинические проявления ботулизма, его диагностика в ряде случаев сопровождается ошибками [7, 8], которые связаны с редкой встречаемостью заболевания, и, как следствие, недостаточной информированностью об этой инфекции врачей различных специальностей. Кроме того, наличие ряда симптомов, общих для многих неинфекционных заболеваний, нередко является причиной обращения пациентов не к инфекционистам, а к врачам других специальностей, что приводит к несвоевременной диагностике ботулизма и госпитализации в инфекционное отделение, позднему началу специфического и патогенетического лечения [9, 10].

Наша работа посвящена вопросам ранней и дифференциальной диагностики ботулизма и предназначена для врачей общей практики и терапевтов, а также врачей других специальностей.

Ранняя диагностика и дифференциальная диагностика ботулизма — анализ историй болезни пациентов

В работе проанализированы 27 историй болезни за период с 1992 по 2006 г.: 15 историй пациентов, госпитализированных с различными предварительными диагнозами, у которых впоследствии диагностировали ботулизм, и 12 историй болезни пациентов с первичным диагнозом «ботулизм», в дальнейшем не подтвержденным. Проанализированы истории болезни 9 мужчин и 18 женщин в возрасте от 18 до 69 лет (средний возраст $39,5 \pm 1,6$ года). Все пациенты находились на стационарном лечении в КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича».

Анализ предварительных диагнозов 15 пациентов показал, что при направлении на госпитализацию выставлялись следующие диагнозы: пищевая токсикоинфекция (11 (73,4%)), ОНМК (2 (13,3%)), острая инфекция верхних дыхательных путей (1 (6,7%)) и вирусный энцефалит (1 (6,7%)).

Причиной того, что на первом месте среди ошибочных диагнозов при поступлении в стационар стоит пищевая токсикоинфекция, а не ботулизм, являются:

- 1) наличие сходных клинических симптомов (гастроэнтерита, гастрита или энтерита на фоне симптомов общей интоксикации);

- 2) связь заболевания с алиментарным фактором, в том числе с употреблением консервированных продуктов, которые нередко вызывают пищевые токсикоинфекции. Рассмотренные эпидемиолого-клинические данные весьма затрудняют дифференциальную диагностику без лабораторных данных и консультации инфекциониста. Следует помнить, что развитие пищевой токсикоинфекции стафилококковой этиологии связано с употреблением в пищу недоброкачественных кондитерских изделий (торты, пирожные) и характеризуется коротким инкубационным периодом, преобладанием симптомов гастрита при отсутствии или малой выраженности энтерита, бурным, но кратковременным течением процесса. При пищевых токсикоинфекциях не бывает расстройств зрения, паралича мышц глаз, нарушений глотания, тяжесть течения обусловлена потерями воды и электролитов, а также синдромом общей интоксикации. Обратимся к клиническим наблюдениям.

Клиническое наблюдение 1

Больной, 29 лет, поступил в клинику 17.09.1997 (на 2-й день болезни) с жалобами на общую слабость, тошноту, жидкий обильный стул до 5 раз за ночь.

Заболел остро в ночь с 15.09.1997 на 16.09.1997 через 6 ч после употребления в пищу маринованных грибов домашнего приготовления. В 02:00 появились схваткообразные боли в животе, многократная рвота, обильный жидкий стул до 5 раз в течение ночи, температура тела не повышалась. Утром 16.09.1997 обратился к участковому терапевту в связи с сохранением тошноты и выраженной общей слабостью. С диагнозом «пищевая токсикоинфекция» пациент был направлен в инфекционный стационар. В приемном отделении диагноз был подтвержден. Больному назначена симптоматическая, дезинтоксикационная терапия. С 17.09.1997 до вечера 18.09.1997 пациент чувствовал себя удовлетворительно: температура была нормальной, явления диспепсии прошли. Пребывание в стационаре было связано с ожиданием результатов бактериологического посева кала на условно-патогенную флору, дизентерию и сальмонеллез. Вечером 18.09.1997 (на 3-и сутки от начала заболевания и на 2-е сутки госпитализации) больной заметил «расплывание букв» во время чтения, однако врачу об этом не сказал. Вечером 19.09.1997 во время обхода дежурного врача сообщил, что не может читать книгу, так как перед глазами «стоит пелена». При осмотре были выявлены затрудненное глотание твердой пищи, сухость слизистых оболочек ротовой полости, анизокория. На основании осмотра и предъявляемых жалоб выставлен диагноз «ботулизм». Больному в срочном порядке была назначена специфическая терапия — введение противоботулинической сыворотки. В дальнейшем отмечено среднетяжелое состояние. Диагноз ботулизма был подтвержден выявлением токсина *Cl. botulinum* типа А в сыворотке крови. Больной был выписан на стадии клинического выздоровления на 22-й день госпитализации.

Клиническое наблюдение 2

Больная М., 24 года, поступила в клинику 17.11.2003 с жалобами на общую слабость, тошноту, тяжесть в эпигастриальной области, сухость во рту, снижение зрения (может прочитать только крупный шрифт), ощущение комка в горле, двоение в глазах.

При сборе анамнеза выяснено, что заболевание началось 3 дня назад (15.11.2003), когда утром появилась тошнота, рвота без облегчения, распирающая боль в эпигастриальной области. К вечеру появилась головная боль и резкая слабость. Стула не было. Врач скорой помощи заподозрил пищевую токсикоинфекцию, выполнил промывание желудка и рекомендовал активированный уголь и панкреатин. На следующий день самочувствие больной не улучшилось, снизилась острота зрения, появилось ощущение комка в горле при глотании твердой пищи. Самостоятельное промывание желудка эффекта не дало. Утром 17.11.2003 пациентка обратилась в поликлинику, осмотрена участковым терапевтом, неврологом и офтальмологом. Поставлен диагноз: «Пищевая токсикоинфекция, тяжелое течение».

Бригадой скорой медицинской помощи 17.11.2003 больная из поликлиники была доставлена в инфекционный стационар, где ее осмотрел инфекционист приемного отделения. При осмотре отмечена бледность кожных покровов, температура тела 37,1 °С. ЧСС 80 в минуту, АД 130/85 мм рт. ст. Язык сухой, обложенный густым белым налетом. Живот вздут, отмечалась умеренная болезненность в эпигастриальной области при пальпации. Выявлены нерезко выраженный птоз, мидриаз, вялая реакция зрачков на свет. Речь пациентки с носовым, гнусавым оттенком. Воду пила без затруднений. При раздражении шпателем мягкого неба рвотного рефлекса не было. Сухожильные рефлексы не изменены.

При сборе эпидемиологического анамнеза выявили, что 14.11.2003 пациентка употребляла в пищу консервированный овощной салат домашнего приготовления. Был поставлен диагноз «ботулизм».

Пациентке выполнили промывание желудка, сифонную клизму. После внутрикожной пробы и десенсибилизации по Безредке внутримышечно ввели ПБС типа А и типа Е по 20 000 МЕ и ПБС типа В 10 000 МЕ. Помимо специфической терапии проводилась дезинтоксикационная терапия. На 2-й день госпитализации (18.11.2003) состояние пациентки улучшилось: уменьшилась слабость, исчезло ощущение комка в горле, однако неврологическая симптоматика сохранялась. 19.11.2003 повторно внутримышечно ввели ПБС типа А и типа Е по 10 000 МЕ и ПБС типа В 5000 МЕ. В общем анализе крови и общем анализе мочи изменений не выявлено. Токсин *Cl. botulinum* типа А выделен из сыворотки крови и остатков салата.

Диплопия сохранялась до 8-го дня от начала болезни, мидриаз — до 11-го дня, острота зрения восстановилась к 17-му дню, общая слабость и утомляемость сохранялись до 30-го дня болезни. Пациентка выписана с клиническим выздоровлением на 35-й день болезни.

В результате анализа 12 историй болезни пациентов с диагнозом «ботулизм» при направлении на госпитализацию установлено, что основными диагнозами у пациентов были следующие: отравление грибами (4 (33,3%)), ОНМК (4 (33,3%)), отравление метиловым спиртом (2 (16,7%)), вирусный энцефалит (2 (16,7%)). Поводом для ошибочного диагноза «ботулизм» чаще всего являлись расстройства зрения, напоминающие офтальмоплегический синдром при ботулизме, а иногда их сочетание с диспепсическими явлениями. Рассмотрим еще одно клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение 3

Больная Д., 47 лет, заболела 05.10.2006. В течение нескольких часов беспокоила общая слабость, затем

возникло резкое головокружение, а через 2 ч появилась диплопия, отмечены преходящие нарушения речи. Наблюдалось покалывание и онемение языка, лица, верхних конечностей. 06.10.2006 скорой помощью была доставлена в инфекционное отделение с диагнозом «ботулизм».

При сборе анамнеза не выявили факта употребления домашних консервированных продуктов или рыбы домашнего копчения.

При осмотре инфекционист отметил скандированную речь, головокружение, диплопию, снижение остроты зрения, слабость конвергенции. Реакция зрачков на свет не нарушена. Сухожильные рефлексы нормальные. Глоточный рефлекс снижен. Отмечалась сглаженность носогубной складки с левой стороны. При повороте головы возникали тошнота и рвота.

Диагноз «ботулизм» врач-инфекционист не подтвердил и направил больную в неврологическое отделение с диагнозом ОНМК, который впоследствии подтвердился.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что такие симптомы, как общая слабость, головокружение, диплопия, снижение остроты зрения, нарушение конвергенции и акта глотания, были основанием для постановки диагноза «ботулизм». Однако нарушение чувствительности, периодическая потеря речи, скандированная речь, тошнота и рвота при повороте головы позволили врачу-инфекционисту приемного покоя исключить ботулизм и поставить диагноз ОНМК, тем более что эпидемиологические данные, указывающие на ботулизм, выявлены не были.

Важно помнить, что у больных с ОНМК зачастую в анамнезе имеются заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия. Некоторые пациенты сообщают, что и ранее отмечали головокружения, которые сопровождались тошнотой и рвотой, вероятно, в связи с повышением АД. Неврологическая симптоматика при ОНМК определяется локализацией поражений головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика ботулизма в настоящее время является важной медико-социальной проблемой. Увеличение заболеваемости ботулизмом в последние годы требует проведения просветительной работы среди врачей с целью ознакомления их с клинической картиной ботулизма, формирования настороженности по отношению к нему, что в свою очередь позволит своевременно диагностировать это заболевание. Терапевтам, врачам общей практики и другим врачам при проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что клиническая картина ботулизма разнообразна, а тяжесть состояния пациента может варьировать от легкой до крайне тяжелой степени. Однако нужно избегать и гипердиагностики ботулизма, когда одно только упоминание об употреблении в пищу консервов домашнего приготовления, особенно грибных, влечет направление пациента в инфекционный стационар вне зависимости от того, насколько симптомы соответствуют клиническим критериям ботулизма. Следует также помнить о важности проведения среди населения профилактической работы по правилам хранения и употребления грибных, рыбных и мясных консервов и продуктов.

Литература

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным ботулизмом (классическим пищевым отравлением, вызванным Clostridium botulinum). М.; 2016.
2. Митина Я.Ю. Особенности диагностики ботулизма. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):1006–1009.
3. Шостакович-Корецкая Л.Р., Шевченко-Макаренко О.П., Галущенко С.А. и др. Ботулизм или инсульт: трудности дифференциальной диагностики. Клинические случаи. Клиническая инфектология и паразитология. 2021;10(2):245–257. DOI: 10.34883/PI.2021.10.2.030.
4. Ибатуллин Р.А., Магжанов Р.В. Случай ятрогенного ботулизма при ботулинотерапии в клинической практике. Терапевтический архив. 2018;90(11):102–104. DOI: 10.26442/terarkh20189011102-104.
5. Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я. и др. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма. Архив внутренней медицины. 2019;4:253–259. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.
6. Быков М.В., Быков Д.Ф., Лазарев В.В., Горелов А.В. Вопросы интенсивной терапии тяжелых форм ботулизма у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;8(II):88–91.
7. Шерхова Д.З. Ботулизм: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы). Молодой ученый. 2020;50(340):389–391.
8. Rao A.K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(2):1–30. DOI: 10.15585/mmwr.rr7002a1.
9. Jeffery I.A., Karim S. Botulism. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021;1:7–10. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459273/> (access date: 20.03.2022).
10. Lonati D., Schicchi A., Crevani M. et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. Toxins (Basel). 2020;12(8):509. DOI: 10.3390/toxins12080509.

References

1. Clinical guidelines (treatment protocol) for the care of adult patients with botulism (the classic food poisoning caused by Clostridium botulinum). M.; 2016 (in Russ.).
2. Mitina Ya.Yu. Features of the diagnosis of botulism. Bulletin of Medical Internet Conferences. 2017;7(6):1006–1009 (in Russ.).
3. Shostakovich-Koretska L., Shevchenko-Makarenko O., Halushchenko S. et al. Botulism or stroke: difficulties in differential diagnosis. Clinical cases. Clinical infectology and parasitology. 2021;10(2):245–257 (in Russ.). DOI: 10.34883/PI.2021.10.2.030.
4. Ibatullin R.A., Magjanov R.V. Case of iatrogenic botulism after botulinotherapy in clinical practice. Terapevticheskii arkhiv. 2018;90(11):102–104 (in Russ.). DOI: 10.26442/terarkh20189011102-104.
5. Nikiforov V.V., Tomilin Yu.N., Chernobrovkinya T.Ya. et al. The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019;9(4):253–259 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259.
6. Bykov M.V., Bykov D.F., Lazarev V.V., Gorelov A.V. Aspects of intensive therapy of severe forms of botulism in children. RMJ. Medical Review. 2018;8(II):88–91 (in Russ.).
7. Sherkhova D.Z. Botulism: clinic, diagnosis, treatment (literature review). Molodoy uchenyy. 2020;50(340):389–391 (in Russ.).

8. Rao A.K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(2):1–30. DOI: 10.15585/mmwr.rr7002a1.
9. Jeffery I.A., Karim S. Botulism. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021;1:7–10. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459273/> (access date: 20.03.2022).
10. Lonati D., Schicchi A., Crevani M. et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. Toxins (Basel). 2020;12(8):509. DOI: 10.3390/toxins12080509.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сергеева Ирина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2644-1969.

Рахими Шодбахт Харфиддинзода — клинический ординатор кафедры госпитальной хирургии им. проф. А.М. Дыхно с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0783-912X.

Контактная информация: Сергеева Ирина Владимировна, e-mail: sergeevaiv-1979@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.03.2022.

Поступила после рецензирования 19.04.2022.

Принята в печать 18.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina V. Sergeeva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Public Health and Healthcare, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2644-1969.

Shodbakht K. Rakhimi — resident of Prof. A.M. Dykhno Department of Hospital Surgery, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0783-912X.

Contact information: Irina V. Sergeeva, e-mail: sergeevaiv-1979@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 25.03.2022.

Revised 19.04.2022.

Accepted 18.05.2022.



I Международный Инфекционный Форум

10-13 декабря 2022, г. Москва
Очный формат

Конгресс-центр Первого МГМУ имени И.М. Сеченова
г. Москва, Трубецкая ул., 8, стр. 2

Идейный вдохновитель Форума



Владимир Петрович Чуланов
заместитель директора по научной
работе и инновационному развитию
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор кафедры инфекционных
болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет),
главный внештатный специалист
по инфекционным болезням Минздрава
России, д.м.н.

Почему стоит посетить Форум?

- Междисциплинарная научная программа
- Школы, тренинги и мастер-классы для врачей
- Школа по вирусным гепатитам
- Круглые столы с экспертами смежных специальностей
- Выставка медицинского и лабораторного оборудования, лекарственных препаратов и вакцин



INFFORUM.RU

Необходима
предварительная
регистрация на сайте.

По вопросам участия:

Назарова Алина
+7 (926) 939-11-01
info@infforum.ru

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редакционной аппаратурой, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспалитеральной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

ЖИЗНЬ С ДЕФИЦИТОМ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ (ДЛКЛ)...

8-800-301-06-51 Обратитесь на бесплатную горячую
линию Программы Диагностики

50%

пациентов детского возраста
подвержены риску прогрессирования
болезни до фиброза/цирроза или
трансплантации печени

в течение 3 лет¹

Ранняя диагностика
ДЛКЛ позволит избежать
тяжелых осложнений



При обнаружении дислипидемии в сочетании с признаками поражения печени стоит заподозрить ДЛКЛ. Обратитесь на бесплатную горячую линию Программы диагностики

8-800-301-06-51

Список литературы:

1. Burton VK, et al. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(7):1211-1214.
2. Программа диагностики ДЛКЛ: <https://med-gen.ru/programma-diagnostiki-defitsita-lizosomnoi-kisloi-lipazy/> (дата доступа 18.10.22).

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1,
Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98. www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
KAN-RU-14998. Дата одобрения: 16.11.2022. Дата истечения: 15.11.2024.

Реклама

Зарегистрироваться
в программе
диагностики



AstraZeneca 

Омнитус®

СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ¹ И ИНТЕНСИВНОСТЬ²
ПРИСТУПОВ СУХОГО КАШЛЯ
ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ



1. Инструкция по медицинскому применению Омнитус®; 2. Рациг Е.Ю., Богомилский М.Р., Котова Е.Н., Пивнева Н.Д. Новые возможности симптоматической терапии кашля у детей//Педиатрия. - 2012 - №6 - с.111-116; П N00659 от 11.09.2008г. ЛСР-008118/08 от 14.10.2008г., www.stada.ru, реклама

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ**