

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

Некоторые особенности
течения вирусной
пневмонии при ожирении

Предикторы тяжести
течения ХОБЛ у пациентов
с коморбидной патологией

Описание клинического
случая серонегативной
целиакии у девочки 5 лет

Опыт ингаляционного
применения
гипертонического раствора
в пульмонологии детского
возраста

Актуальные аспекты
клиники и диагностики
бронхиальной астмы



№ 11 | 15 (171 | 175), 2022

Пульмонология
Аллергология
Педиатрия



КОЛИКИД®

симетикон

суспензия 40 мг/мл, 30 мл

Kusum

ВАШ РЕБЕНОК КРЕПКО СПИТ!



**ПРИМЕНЯЮТ
У ДЕТЕЙ
С РОЖДЕНИЯ**

Симптоматическое лечение нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием:

-  метеоризм
-  колики у младенцев

Торговое название. КОЛИКИД®. **Международное непатентованное название.** Симетикон. **Лекарственная форма.** Суспензия оральная, 40 мг/мл. **Показания к применению:** Симптоматическое лечение нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием, например, метеоризм, в том числе в послеоперационный период, колики у младенцев; Как вспомогательное средство при проведении диагностических исследований органов брюшной полости (рентгенографии, ультразвуковое исследование) и при подготовке к гастродуоденоскопии. **Способ применения и дозы.** При нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта, связанных с газообразованием.

Возраст	Дозировка	Пособия применения
Дети в возрасте до 1 года	0,5-1 мл	КОЛИКИД® добавлять в бутылочку с детской питательной смесью или с небольшим количеством воды, давать до или после кормления грудью
Дети в возрасте 1-6 лет	1 мл	Препарат принимать во время или после приема пищи каждые 4-8 часов
Дети в возрасте 6-14 лет	1-2 мл	
Дети в возрасте от 14 лет и взрослые	2 мл	

Для подготовки к диагностическим исследованиям брюшной полости. Рентгенологические исследования, ультразвуковая диагностика

Возраст	Длительность и частота применения	
	За сутки до проведения исследования	Утром в день проведения исследования
Дети	По 1 мл 3 раза в сутки	1 мл однократно
Взрослые	По 2 мл 3 раза в сутки	2 мл однократно

Для подготовки к гастродуоденоскопии

Возраст	Длительность и частота применения	
	Перед обследованием эндоскопом	Во время обследования эндоскопом
Взрослые	4-5 мл однократно	В случае необходимости ввести несколько миллилитров суспензии через канал эндоскопа для устранения пузырька газа, препятствующая исследованию

КОЛИКИД® можно применять также в послеоперационном периоде. Перед применением содержимое банки нужно хорошо взболтать. Для измерения доз можно использовать пластиковый разовый шприц без иглы объемом 2 мл. Препарат принимать во время или после приема пищи, а при необходимости – перед сном. Длительность лечения зависит от наличия жалоб и решается врачом индивидуально. При необходимости КОЛИКИД® можно принимать в течение длительного времени. При повторном возникновении нарушений со стороны

пищеварительного тракта и/или в случае их длительного характера необходимо провести клиническое обследование. Дети. Препарат применяют детям с рождения.

Побочные действия. Со стороны иммунной системы: аллергические проявления, реакции гиперчувствительности, включая зуд, кожную сыпь, крапивницу.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к препарату и его компонентам, кишечная непроходимость, obstructивные заболевания пищеварительного тракта.

Лекарственное взаимодействие. Левотироксин может связываться с симетикон. Абсорбция левотирокина в кишечнике может быть нарушена при одновременном приеме с симетикон.

Особые указания. При повторном появлении жалоб или при более длительных жалобах со стороны пищеварительного тракта необходимо обратиться к врачу. Беременность и период лактации. Клинические данные относительно применения препарата КОЛИКИД® беременными отсутствуют. Поскольку активный компонент не всасывается слизистой оболочкой пищеварительного тракта, не следует ожидать какого-либо действия лекарственного препарата на плод или накопления препарата в грудном молоке. Применение препарата КОЛИКИД® в период беременности или кормления грудью возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода или ребенка. Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Поскольку симетикон является инертным веществом, которое не абсорбируется, влияние на управление автотранспортом или другими механизмами практически исключается.

Условия отпуска из аптек. Без рецепта.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства ТОО «Дари Фарм (Казахстан)», г. Алматы, ул. Хаджи Мухаммад, дом 21/5. SQ «Кан-Тексер» Телефон: 8(727) 295-26-50; E-mail: daim@kusum.kz

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ! ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информатики РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельдер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузак М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Астана)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенoва Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Судаков Николай, Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
тел: +7 (727) 327-72-45
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Geron»
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 11 | 15 (171 | 175), 2022

Пульмонология. Аллергология. Педиатрия

Уважаемые читатели!

Перед вами очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором мы рассматриваем такие разделы медицины, как пульмонология и педиатрия.

На первых страницах представлены «Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении». Описываются особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста, которая приводит к развитию стрессовой гипергликемии прежде всего у пациентов с повышенным ИМТ, что может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на течение острого заболевания.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. По данным глобального исследования BOLD, среди лиц старше 40 лет ХОБЛ встречается в 10,1±4,8% случаев, в том числе среди мужчин – 11,8±7,9%, а женщин – 8,5±5,8%.

В рубрике «Актуальная тема» проводится оценка предикторов тяжести течения ХОБЛ. А также обсуждается проблема постковидного синдрома с позиции кардиоваскулярных нарушений

В новостях доказательной медицины опубликована статья «Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет», в которой представлено описание клинического наблюдения поздней диагностики инородного тела бронха у девочки-подростка 14 лет. В статье представлены все этапы диагностического поиска как при амбулаторном наблюдении, так и в условиях стационара.

Для практических врачей большой интерес вызовут клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей, а также описание клинического случая серонегативной целиакии.

На страницах нашего журнала можно ознакомиться как с актуальными подходами к лечению часто встречающихся в практике пульмонологов и педиатров заболеваний, так и с описанием редко диагностируемых патологических состояний. Каждый врач найдет для себя ту информацию, которая, несомненно, станет нужной и полезной именно ему, а мы будем рады, что предоставили вам такую возможность.

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с Новым 2023 годом! Пусть он будет для вас успешным, счастливым и безоблачным! Здоровья, любви, процветания и благополучия вам и вашим близким!

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении. <i>А.А. Минаков, В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Г.Г. Загородников, Н.И. Волошин</i>	6
Место цефалоспоринов в антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей: эффективность и безопасность. <i>Э.В. Супрун</i>	16

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Постковидный синдром с позиции сердечно-сосудистых нарушений. <i>И.Н. Редькина, Л.А. Суплотова, М.И. Бессонова</i>	28
Предикторы тяжести течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией. <i>С.Л. Касенова, Р.Т. Куанышбекова, А.Б. Саменбаева, Н.С. Ахтаева, Е.В. Филипенко, А.Б. Мухаметкалиева</i>	34
Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей. <i>Н.Е. Кузнецова, И.М. Вешкурцева, Т.Б. Кузнецова</i>	38

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет. <i>Т.А. Бокова, Е.С. Вакурова, А.Н. Вербовский, А.С. Бевз, А.Р. Теминдаров, О.А. Бокова</i>	44
Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. <i>А.В. Горелов, А.Г. Малявин, Е.А. Антонова, Т.А. Побединская, А.А. Глобенко, А.В. Капашин, М.И. Багаева</i>	49

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Описание клинического случая серонегативной целиакии у девочки 5 лет. <i>А.Т. Камилова, Н.Д. Азимова, Д.Х. Дустмухамедова</i>	60
Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. <i>С.В. Бельмер, Г.В. Волинец, А.В. Горелов, М.М. Гурова, А.А. Звягин, Е.А. Корниенко, В.П. Новикова, Д.В. Печуров, В.Ф. Приворотский, А.А. Тяжева, Р.А. Файзуллина, А.И. Хавкин, С.И. Эрдес</i>	66

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Актуальные аспекты клиники и диагностики бронхиальной астмы. <i>Н.И. Московцева, М.К. Дмитриева, Н.П. Малеева</i>	78
Двойная бронходилатация как основной инструмент терапии обострений ХОБЛ. <i>Э.В. Супрун</i>	83
Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. <i>Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак, А.Р. Шудуева</i>	89

ТРИМЕДАТ®

ФОРТЕ

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)



УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от 28.04.2020 г.
№ РК-ЛС-5№024536

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тримедат® форте

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Тримебутин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Синтетические холиноблокаторы – эфиры с третичной аминогруппой. Тримебутин.
Код АТХ: А03АА05

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта в области живота, ощущения вздутия (метеоризма), моторных расстройств кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсии, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, связанных с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и желчных путей (неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; желчнокаменная болезнь; дисфункция желчевыводящих путей; синдром раздраженного кишечника; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром).
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Период беременности.
- Детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие препарата Тримедат® форте не описано.

Специальные предупреждения

Специальные предупреждения отсутствуют.

Применение во время беременности и лактации.

В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Тем не менее, в связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата Тримедат® форте в период беременности противопоказано.

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Препарат не оказывает седативного действия, не влияет на скорость психомоторной реакции и может использоваться у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений. Однако, учитывая возможные побочные действия, которые могут влиять на указанные способности (головокружение и другие), следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке.

Метод и путь введения

Внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным для проглатывания таблетки количеством жидкости.

Частота применения с указанием времени приема

2 раза в день с перерывом в 12 часов.

Длительность лечения

Курс лечения абдоминальной боли, связанной с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта и желчных путей 28 дней.

При необходимости длительность приема препарата может быть увеличена. Перерыва между курсами приема препарата не требуется.

Для предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения в период ремиссии рекомендуется продолжить

прием в дозе 300 мг в сутки в течение 12 недель.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаев передозировки препарата Тримедат® форте до настоящего времени не зарегистрировано.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфические антитоды отсутствуют.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Указание на наличие риска симптомов отмены

О случаях симптомов отмены до настоящего времени не сообщалось.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Частота не известна

- Сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор
- сонливость, усталость, головокружение, головная боль, беспокойство
- задержка мочи, нарушения менструального цикла, кожная сыпь, болезненное увеличение грудных желез.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
<http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество: тримебутин малеат – 300 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая повидон (К 25) гипромеллоза магния стеарат

состав оболочки: Опадрай II 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизованый, макрогол-3350, титана диоксид Е 171, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленным символом в виде двух каплеобразных элементов на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на русском и казахском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают без рецепта.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Валента Азия»

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект

Абая, дом № 151, офис № 1102

Тел./факс: +7 (727) 3341551 вн. 4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140

Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении



А.А. Минаков, В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Г.Г. Загородников, Н.И. Волошин,
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; Россия, Санкт-Петербург

Введение. В последнее десятилетие появились противоречивые сведения, что наличие ожирения у пациентов при некоторых заболеваниях не только не ухудшает, но даже улучшает их прогноз, что получило название «парадокс ожирения». Остается неясной роль повышенного индекса массы тела (ИМТ) у пациентов с коронавирусной пневмонией (COVID-19).

Цель – изучить особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от ИМТ. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 451 мужчины молодого и среднего возраста, прошедшего стационарное лечение по поводу пневмонии COVID-19. Пациенты были рандомизированы по ИМТ в три группы: нормального (гНП), избыточного питания (гИП) и ожирения (гО). Оценивались клинико-лабораторные параметры с применением статистического анализа.

Результаты и обсуждение. У пациентов гО возбудитель пневмонии обнаруживался в 91,9% случаев, в отличие от гНП (65,75 %). В начале госпитализации пациенты гО значительно отличались от гНП по скорости оседания эритроцитов (17 против 9 мм/ч), уровню С-реактивного белка (18,3 против 7,2 мг/л), D-димера (304 против 230 нг/мл), гликемии (6,2 против 5,2 ммоль/л), лимфоцитов (1,3 против 1,5 × 10⁹/л). В динамике у пациентов в гО в сравнении с гНП наблюдался больший уровень тромбоцитов (307 против 233 × 10⁹/л), лейкоцитов (10,4 против 7,1 × 10⁹/л), нейтрофилов (6,3 против 3,7 × 10⁹/л), моноцитов (0,8 против 0,6 × 10⁹/л) и меньшее количество лимфоцитов (1,4 против 2,0 × 10⁹/л). Выявлено, что лимфоцитарный индекс и индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов в динамике значительно повышаются в гНП (с 0,5 до 0,7 и с 3,5 до 4,5 соответственно), в гИП значительно повышается только лимфоцитарный индекс (с 0,4 до 0,5), в гО они не изменяются (с 0,4 до 0,5 и с 3,0 до 2,7 соответственно). Наибольшую потребность в респираторной поддержке имела гО (21,1 %), в сравнении с гНП (6,0 %).

Выводы. Объем жировой ткани в организме оказывает влияние на течение пневмонии.

Ключевые слова: пневмония, индекс массы тела, ожирение, интегральные лейкоцитарные индексы

Для цитирования: Минаков А.А., Салухов В.В., Харитонов М.А., Загородников Г.Г., Волошин Н.И. Некоторые особенности течения вирусной пневмонии при ожирении. Медицинский совет. 2022;16(18):131–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140>. Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Some features of the course of viral pneumonia in obesity

Alexey A. Minakov, <https://orcid.org/0000-0003-1525-3601>, minakom@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Gennady G. Zagorodnikov, gen73zag@mail.ru

Nikita I. Voloshin, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Intriduction. In the last decade, conflicting data has appeared that the presence of obesity in patients with several diseases not only does not worsen, but even improves their prognosis, which is called the “obesity paradox”. The role of elevated body mass index in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19) remains unclear.

Aim. To study the features of the course of pneumonia in young and middle-aged men depending on the body mass index. **Materials and methods.** A retrospective analysis has investigated and it included 451 young and middle-aged men who underwent inpatient treatment for COVID-19 pneumonia. Patients were randomized according to body mass index into groups: normal nutrition (N), overnutrition (On), obesity (Ob). Clinical and laboratory parameters were assessed using statistical analysis.

Results and discussion. In patients with obesity, the causative agent of pneumonia was detected in 91.9% of cases, in contrast to group N (65.75 %). At the onset of pneumonia, group Ob differed significantly from group N in terms of erythrocyte sedimentation rate (17 versus 9 mm/h), C-reactive protein (18.3 versus 7.2 mg/l), D-dimer (304 versus 230 ng/ml), glycemia (6.2 versus 5.2 mmol/l), lymphocytes 9 (1.3 versus 1.5 × 10⁹/l). In the dynamics in the group Ob, in comparison

with the group N, there is a higher level of platelets (307 versus $1 \times 10^9/l$), neutrophils (6.3 versus $3.7 \times 10^9/l$), monocytes (0.8 versus $0.6 \times 10^9/l$) and a smaller number of lymphocytes (1.4 versus $2.0 \times 10^9/l$). It was revealed that the lymphocytic index and the index of the ratio of lymphocytes to monocytes in dynamics significantly increase in group N (from 0.5 to 0.7 and from 3.5 to 4.5 , respectively), in group On only the lymphocyte index significantly increases (from 0.4 to 0.5), in the obesity group they do not change (from 0.4 to 0.5 and 3 from 0.0 to 2.7 , respectively). The greatest need for respiratory support had group Ob (21.1%) in comparison with GNP (6.0%).

Conclusions. The level of adipose tissue in the body has a direct impact on the course of pneumonia.

Keywords: pneumonia, body mass index, obesity, integral leukocyte indices

For citation: Minakov A.A., Salukhov V.V., Kharitonov M.A., Zagorodnikov G.G., Voloshin N.I. Some features of the course of viral pneumonia in obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):131–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-131-140>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Несмотря на достижения фундаментальной и практической медицины, летальность от пневмоний в человеческой популяции остается очень высокой. Особенно остро данная проблема дала о себе знать в первой четверти XXI в., когда в 2020 г. был обнаружен очередной пневмотропный вирус из семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. В период с 2020 по 2022 г. пандемия COVID-19 позволила медицинскому сообществу накопить беспрецедентно обширный опыт курации пациентов с вирусной пневмонией с чрезвычайно тщательной проработкой вопросов диагностики и лечения. Это обусловлено настоятельностью населения в условиях пандемии, которая приводила к максимально раннему обращению за медицинской помощью, а массово проводимые высокотехнологичные диагностические исследования (компьютерная томография легких) позволили верифицировать минимальные паттерны уплотнения легочной ткани, которые еще не визуализировались при рентгенографии [1].

Ожирение, которое еще в 1997 г. было определено экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) как глобальная неинфекционная эпидемия, вносит серьезный негативный вклад в социально-демографические показатели и нашей страны. При этом нередко значение ожирения преуменьшается, и оно рассматривается лишь как фактор риска ряда хронических заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые заболевания. В то же время, как показала панде-

мия COVID-19, реальная клиническая практика демонстрирует, что ожирение – это болезнь, оказывающая серьезное влияние не только на возникновение и течение хронических заболеваний, но и на клинические исходы некоторых нозологий. В настоящее время появляется все больше публикаций о том, что пневмония на фоне ожирения ассоциирована с более неблагоприятным течением и исходами. В значительной степени остается неясным, каким образом избыток жировой ткани изменяет иммунный ответ, как трансформирует клинико-лабораторные показатели [2]. Именно это актуализирует необходимость исследований, посвященных оценке течения пневмонии при ожирении.

Цель работы – изучить особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Задачи исследования:

- 1) провести анализ частоты обнаружения возбудителя вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста в зависимости от ИМТ;
- 2) установить клинико-лабораторные особенности течения вирусной пневмонии у мужчин молодого и среднего возраста с ожирением.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование включены мужчины ($n = 451$) молодого и среднего возраста ($38,6 \pm 12,5$ года) с диагностированной вирусной пневмонией, получавшие лечение в клиниках Военно-медицинской академии име-

ни С.М. Кирова (ВМедА) в период с 30 апреля 2020 по 27 декабря 2021 г. Все пациенты были рандомизированы по ИМТ на три группы: нормального питания (гНП) с ИМТ $18,5–24,9$ кг/м², избыточного питания (гИП) с ИМТ $25,0–29,9$ кг/м², ожирения (гО) с ИМТ $30,0$ кг/м² и более.

С учетом ретроспективного характера исследования проверка протокола этическим комитетом не потребовалась, получено добровольное информированное согласие пациентов на использование обезличенных данных в научных целях. В формировании базы данных использовались параметры, полученные из регистра ВМедА [3].

Критерии включения:

- мужской пол;
- возраст (молодой и средний) в соответствии с классификацией ВОЗ¹;
- подтвержденная пневмония в соответствии с диагностическими критериями [4].

Критерии исключения:

- применение лекарственных препаратов для лечения ожирения;
- наличие в анамнезе бариатрических вмешательств;
- отсутствие частей тела (верхних и (или) нижних конечностей).

Все пациенты, находившиеся в клиниках ВМедА, получали терапию в соответствии со стандартами лечения. При анализе результатов в группах оценивались следующие параметры:

- срок госпитализации;
- частота обнаружения возбудителя;
- потребность в оксигенотерапии;

¹ Классификация по возрастам, установленная ВОЗ. Режим доступа: <https://glavkniga.ru/forum/topic/6904>.

- потребность в интенсивной терапии;
- потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- летальность.

Оцениваемые лабораторные параметры:

- тромбоциты (PLT);
- скорость оседания эритроцитов (СОЭ);
- лейкоциты (WBC);
- нейтрофилы (NEU);
- лимфоциты (LYM);
- моноциты (MXD);
- глюкоза;
- С-реактивный белок (СРБ);
- фибриноген;
- прокальцитонин (ПКТ);
- D-димер.

Дополнительно в каждой группе проанализированы расчетные гематологические индексы. Лимфоцитарный индекс (ЛИ) рассчитывался по формуле (1):

$$ЛИ = LYM/NEU. (1)$$

Индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ) рассчитывался по формуле (2):

$$ИСЛМ = LYM/MXD. (2)$$

Объем выборки предварительно не рассчитывался. Исследуемые параметры были занесены в сформированную электронную базу данных Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США). Степень достоверности полученных результатов оценивалась посред-

ством статистического анализа данных. Количественные и номинальные параметры изучались с помощью методов описательной статистики, в дальнейшем применялись методы количественного и качественного анализа, а также проводился анализ зависимостей. Для статистической обработки использовались программы Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность данных проверялась при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки представлены в виде медиан и межквартильного интервала (1-й и 3-й квартили) – Ме [Q1; Q3]. Качественные признаки представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины.

Для сравнения независимых переменных между несколькими группами применялся тест Краскала–Уоллиса, для сравнения параметров двух независимых групп использовали U-критерий Манна–Уитни, для сравнения зависимых переменных использовали критерий Уилкоксона. Значения результатов в таблицах и рисунках округлены.

Результаты

У всех пациентов рентгенологическими методами исследования диагностировано локальное снижение воздушности легочной

ткани, что в совокупности с характерной клинической картиной (гипертермия, кашель, ослабление везикулярного дыхания, хрипы) позволяло верифицировать пневмонию. Общая сравнительная характеристика групп исследования представлена в табл. 1.

Важно отметить, что частота обнаружения возбудителя пневмонии (вирус SARS-CoV-2) имела достоверное межгрупповое различие и была максимальной в гО. Потребность в кислородотерапии возрастала в зависимости от ИМТ и составила максимальные значения в гО. На фоне этого потребность в ИВЛ у пациентов в гО значительно превышала таковую в гНП. Примечательно, что потребность в ИВЛ в основном прямо соотносилась с летальностью. Срок госпитализации в группах был одинаковым, что говорит о соблюдении общих регламентированных стандартов лечения.

Температура тела пациентов при поступлении на стационарное лечение в гНП составила 37,2 °С [36,7; 37,8] и имела отличие от гИП – 37,5 °С [37,0; 38,1] и гО – 37,6 °С [37,0; 38,3], где она характеризовалась более высокими значениями (p < 0,05).

Анализируя показатели лабораторного анализа крови в гНП в начале заболевания, отмечено, что ряд исследуемых параметров имеют достоверные различия. Так, в

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Характеристика	гНП (n = 134)	гИП (n = 194)	гО (n = 123)	Значимость, p
ИМТ, Ме [Q1; Q3], кг/м ²	23,1 [21,3; 24,1]	27,2 [26,2; 28,3]	32,3 [31,2; 35,0]	–
Срок госпитализации, Ме [Q1; Q3], койко-дни	13 [9; 16]	13 [9; 17]	13 [10; 18]	0,30
Обнаружение возбудителя, % (n)	65,7 % (88)	87,1 % (169)*	91,9 % (113)*	0,00001
Потребность в оксигенотерапии, % (n)	6,0 % (8)	16,0 % (31)*	21,1 % (26)*	0,0018
Потребность в интенсивной терапии, % (n)	2,2 % (3)	3,1 % (6)	7,3 % (9)	0,08
Потребность в ИВЛ, % (n)	0 % (–)	1,0 % (2)	4,0 % (5)*	0,02
Летальность, % (n)	0 % (–)	1,0 % (2)	3,3 % (4)	0,07

Примечание. гНП – группа нормального питания; гИП – группа избыточного питания; гО – группа ожирения; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИМТ – индекс массы тела.

*Имеется значимое статистическое различие с группой нормального питания.

Таблица 2. Динамика параметров в группе нормального питания, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Время наблюдения			
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
RBC, × 10 ¹² /л	5,0 [4,7; 5,2]	4,9 [4,6; 5,2]	5,0 [4,6; 5,2]	4,9 [4,7; 5,3]*
HGB, г/л	148 [142; 154]	147 [138; 152]	147 [140; 155]	148 [137; 152]
PLT, × 10 ⁹ /л	191 [150; 232]	233 [188; 277]*	258 [210; 298]*/**	263 [205 328]*
СОЭ, мм/ч	9 [4; 19]	12 [5; 20]	9 [5; 17]	7 [6; 17]*
WBC, × 10 ⁹ /л	5,1 [4,2; 6,8]	7,7 [5,7; 9,6]	7,1 [5,2; 8,6]*	6,4 [5,7; 7,8]*
NEU, × 10 ⁹ /л	3,3 [2,1; 4,4]	3,2 [2,5; 4,7]	3,7 [2,5; 5,1]	3,1 [2,4; 3,5]
LYM, × 10 ⁹ /л	1,5 [1,1; 1,9]	2,0 [1,4; 2,7]*	2,1 [1,5; 2,8]*	2,2 [1,8; 2,7]*
MXD, × 10 ⁹ /л	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,8]	0,6 [0,4; 0,8]	0,5 [0,4; 0,8]
ЛИ	0,5 [0,3; 0,9]	0,7 [0,4; 0,9]*	0,6 [0,4; 0,8]	0,7 [0,6; 1,0]
ИСЛМ	3,5 [2,0; 4,8]	3,8 [2,6; 4,8]	3,6 [2,5; 4,4]	4,5 [3,1; 6,0]*
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,2]	4,7 [4,0; 5,8]	4,6 [4,2; 5,1]	4,6 [4,1; 5,0]
СРБ, мг/л	7,2 [1,9; 37,5]	6,3 [1,3; 8,7]	1,9 [1,1; 8,0]*	3,1 [0,8; 5,1]
	При поступлении		В динамике	
Фибриноген, г/л	4,1 [3,3; 5,5]		3,9 [3,0; 4,5]*	
ПКТ, нг/мл	0,06 [0,03; 0,10]		0,05 [0,02; 0,14]	
D-димер, нг/мл	230 [184; 329]		264 [247; 619]	

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; WBC – лейкоциты; NEU – нейтрофилы; LYM – лимфоциты; MXD – моноциты; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

*Значимая разница ($p < 0,05$) зависимых переменных в сравнении с 1-ми сутками (при поступлении).

**Значимая разница ($p < 0,05$) в сравнении с предыдущим результатом.

этой группе к 5-м суткам лечения значимо увеличился уровень LYM и PLT и к 10-м – WBC (табл. 2). Уровень СРБ достоверно снижался к 10-м суткам, опережая СОЭ, который нормализовался только к 15-м суткам. Хотя исходно содержание фибриногена не имело сверхвысоких значений, в динамике он также значимо снизился. Стоит отметить, что уровни NEU, MXD, глюкозы, ПКТ и D-димера в гНП не характеризовались значимыми изменениями, оставаясь стабильными в процессе лечения.

Особенности исследуемых параметров в динамике мы наблюдаем в группах пациентов с повышенным содержанием жировой ткани. В гИП (табл. 3) уже к 5-м суткам лечения достоверно увеличивался уровень WBC, помимо LYM и PLT, наблюдалось повышение уровня MXD, к 10-м происходило значимое повышение NEU. Уровень СРБ в начале заболевания имеет боль-

шее значение в сравнении с гНП и достоверно снижается к 5-м суткам лечения, при этом СОЭ в гИП остается на неизменном уровне. Помимо фибриногена, который в динамике снижается до нормальных значений, в гИП отмечено существенное снижение уровня ПКТ, который исходно имеет статистически значимо большие значения в сравнении с гНП. Немаловажным результатом стоит отметить гликемию у пациентов с коронавирусной пневмонией и различным уровнем ИМТ. Глюкоза крови в дебюте пневмонии имеет значимую связь с ИМТ и в гИП достоверно снижается относительно первоначальных значений только к 15-м суткам лечения. Подобно гНП уровень D-димера в гИП не характеризовался значимыми изменениями в процессе лечения, однако в гИП он отличался большими значениями в начале госпитализации.

В гО (табл. 4) к 5-м суткам лечения достоверно увеличивался уровень WBC, LYM, PLT, MXD и NEU. Важно указать, что в начале болезни уровень LYM в гО и гИП был значимо ниже, чем в гНП (табл. 2–4). Уровень СРБ в гО достоверно снижался к 5-м суткам лечения, однако нормальных референсных значений достигал только к 10-м суткам госпитализации. В гО, так же, как и в гИП, наблюдалось достоверное снижение уровня ПКТ, который при госпитализации имел статистически значимо более высокие показатели в сравнении с гНП. Подобно гИП отмечено достоверное снижение глюкозы крови относительно первоначальных значений в процессе лечения пневмонии. Уровень D-димера в гО в начале болезни имеет значимо больший уровень, в сравнении с гНП, а в исходе госпитализации характеризуется некоторым повышением независимо от исходов бо-

Таблица 3. Динамика параметров в группе избыточного питания, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Время наблюдения			
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
RBC, × 10 ¹² /л	4,8 [4,6; 5,2]	4,8 [4,6; 5,1]	4,7 [4,4; 5,1]	4,9 [4,5; 5,1]*
HGB, г/л	149 [141; 156]	145 [138; 155]	147 [137; 156]	143 [139; 152]*
PLT, × 10 ⁹ /л	175 [145; 214]	273 [215; 354]*	262 [222; 329]*	280 [223; 320]*
СОЭ, мм/ч	15 [8; 24]	15 [10; 23]	16 [9; 25]	16 [8; 22]
WBC, × 10 ⁹ /л	4,9 [3,8; 6,5]	7,9 [6,1; 10,9]*	7,3 [5,7; 9,6]*	8,2 [5,9; 9,5]*
NEU, × 10 ⁹ /л	3,1 [2,2; 4,3]	3,8 [3,0; 5,5]	4,3 [2,6; 5,1]*	4,3 [2,8; 5,6]*
LYM, × 10 ⁹ /л	1,2 [0,9; 1,6]	2,0 [1,2; 2,4]*	2,0 [1,4; 2,8]*	2,2 [1,6; 2,4]*
MXD, × 10 ⁹ /л	0,5 [0,3; 0,6]	0,6 [0,4; 0,9]*	0,6 [0,5; 0,8]*	0,6 [0,5; 0,8]*
ЛИ	0,4 [0,2; 0,6]	0,5 [0,4; 0,8]*	0,6 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,7]
ИСЛМ	2,8 [1,8; 4,0]	2,8 [1,8; 4,0]	3,2 [2,2; 4,4]	3,3 [2,4; 4,5]
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [4,9; 6,2]	5,2 [4,7; 6,1]	5,2 [4,5; 5,8]	4,6 [4,3; 5,0]*
СРБ, мг/л	18,7 [5,7; 44,6]	4,9 [1,6; 12,8]*	2,9 [1,4; 6,8]*/**	2,3 [1,2; 5,6]*
	При поступлении		В динамике	
Фибриноген, г/л	4,5 [3,5; 5,7]		3,8 [3,2; 5,0]*	
ПКТ, нг/мл	0,06 [0,04; 0,09]		0,05 [0,04; 0,07]*	
D-димер, нг/мл	276 [218; 381]		293 [222; 420]	

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; WBC – лейкоциты; NEU – нейтрофилы; LYM – лимфоциты; MXD – моноциты; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

*Значимая разница (p < 0,05) зависимых переменных в сравнении с 1-ми сутками (при поступлении).

**Значимая разница (p < 0,05) в сравнении с предыдущим результатом.

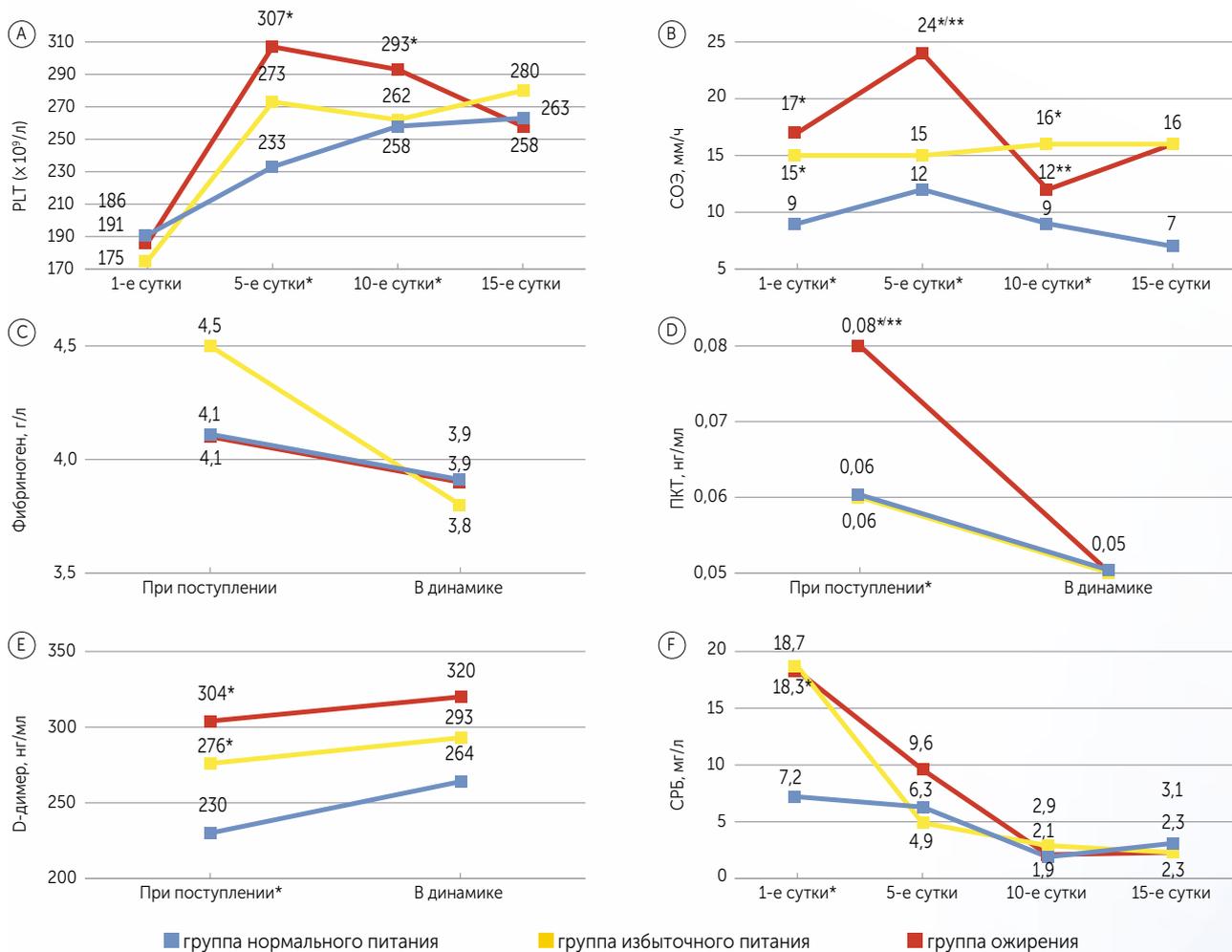
Таблица 4. Динамика параметров в группе ожирения, Ме [Q1; Q3]

Параметр	Время наблюдения			
	1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки
RBC, × 10 ¹² /л	5,0 [4,7; 5,2]	4,9 [4,7; 5,1]	5,1 [4,8; 5,3]	4,8 [4,6; 5,3]*
HGB, г/л	151 [143; 158]	148 [142; 155]	154 [145; 160]	148 [141; 155]
PLT, × 10 ⁹ /л	186 [153; 227]	307 [249; 378]*	293 [243; 361]*	258 [189; 307]*
СОЭ, мм/ч	17 [10; 27]	24 [17; 32]	12 [7; 18]**	16 [7; 22]
WBC, × 10 ⁹ /л	5,6 [4,4; 7,0]	10,1 [8,3; 14,0]*	10,4 [6,9; 15,7]*	8,8 [6,5; 10,9]*
NEU, × 10 ⁹ /л	3,4 [2,5; 5,0]	5,8 [3,7; 7,4]*	6,3 [3,6; 10,5]*	4,7 [3,6; 6,8]
LYM, × 10 ⁹ /л	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [1,0; 2,4]*	1,9 [1,3; 2,5]*/**	1,7 [1,4; 2,5]*
MXD, × 10 ⁹ /л	0,5 [0,3; 0,6]	0,7 [0,4; 1,1]*	0,8 [0,5; 1,0]*	0,6 [0,4; 0,8]**
ЛИ	0,4 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,6]	0,3 [0,2; 0,6]	0,5 [0,3; 0,7]
ИСЛМ	3,0 [2,1; 3,8]	2,2 [1,5; 4,6]	2,6 [1,6; 3,5]	2,7 [2,0; 4,5]
Глюкоза, ммоль/л	6,2 [5,3; 7,8]	6,1 [4,5; 8,0]	4,8 [4,1; 5,7]*	5,7 [4,5; 6,8]*
СРБ, мг/л	18,3 [7,5; 45,4]	9,6 [3,2; 22,4]*	2,1 [1,0; 4,8]*/**	2,3 [1,2; 5,4]*
	При поступлении		В динамике	
Фибриноген, г/л	4,1 [3,4; 5,2]		3,9 [2,9; 5,2]*	
ПКТ, нг/мл	0,08 [0,05; 0,12]		0,05 [0,03; 0,09]*	
D-димер, нг/мл	304 [234; 426]		320 [240; 534]	

Примечание. RBC – эритроциты; HGB – гемоглобин; PLT – тромбоциты; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; WBC – лейкоциты; NEU – нейтрофилы; LYM – лимфоциты; MXD – моноциты; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам; СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин.

*Значимая разница (p < 0,05) зависимых переменных в сравнении с 1-ми сутками (при поступлении).

**Значимая разница (p < 0,05) в сравнении с предыдущим результатом.



А – тромбоциты; В – скорость оседания эритроцитов; С – фибриноген; D – прокальцитонин; Е – D-димер; F – C-реактивный белок. *Достоверное различие с группой нормального питания. **Достоверное различие с группой избыточного питания.

Рисунок 1. Сравнительные результаты лабораторных показателей тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов и острофазовых маркеров

лезни.

Интересны результаты анализа динамики лабораторных показателей при межгрупповом сравнении (рис. 1–3). Уровень тромбоцитов в начале коронавирусной пневмонии во всех группах характеризовался низконормальными значениями, что с учетом нарастания их содержания в процессе лечения следует интерпретировать как относительную тромбоцитопению (рис. 1А). Наиболее высокий темп восстановления PLT отмечен в гО – к 5-м суткам с достижением значимой разницы с гНП. СОЭ в гО и гИП в 1-е сутки лечения имеет большее значение в сравнении с гНП (рис. 1В). На 5-е сутки болезни СОЭ достигает максимальных значений в гО, значимо отличаясь как от гНП, так и от гИП. В последующем к 15-м

суткам наблюдается закономерное снижение данного показателя только в гНП, при этом в гИП и гО данный параметр, несмотря на выздоровление, остается практически неизменным.

При оценке уровня острофазовых маркеров выявлен целый ряд определенных особенностей в зависимости от ИМТ (рис. 1С–1F). Уровень фибриногена максимален в начале госпитализации в гИП (рис. 1С), однако достоверной межгрупповой разницы выявить не удалось, зато во всех группах отмечено достоверное снижение фибриногена относительно исходного показателя (табл. 2–4). ПКТ в начале заболевания был достоверно выше в гО, снизившись до нормальных значений в процессе лечения (рис. 1D). Интересно,

что выявлена прямая зависимость уровня D-димера от ИМТ пациента с пневмонией (рис. 1Е). Так, при поступлении данный показатель был значимо выше в гО и гИП в сравнении с гНП, и эта тенденция сохранялась в изучаемых группах до выздоровления. Уровень СРБ в гИП и гО также имел достоверно большие значения в сравнении с гНП (рис. 1F), но уже к 5-м суткам лечения значимо снизился и к 10-м не отличался во всех группах (табл. 2–4).

Значительный интерес представляют результаты анализа лейкограммы (рис. 2А–2D). Уровень WBC (рис. 2А) в гО изначально имеет более высокие значения относительно гНП и гИП. Но наибольший лейкоцитоз, несмотря на лечение, проявляется в гО уже к 5-м суткам, достигая своего пика к

10-м суткам и характеризуясь значимо более высокими значениями по сравнению с гНП вплоть до выздоровления. Аналогичная картина выявлена и в динамике NEU и MXD (рис. 2B, 2C). Несколько отличным изменением показателя в процессе госпитализации характеризовались LYM (рис. 2D), которые, как и PLT, исходно находились в диапазоне относительной лимфопении, наиболее выраженной в гО и гИП. Но если содержание LYM в гИП и гНП к 5-м суткам лечения значимо повысилось, то в гО уровень LYM не имеет такого активного нарастания, продолжая сохраняться ниже уровня гИП и гНП.

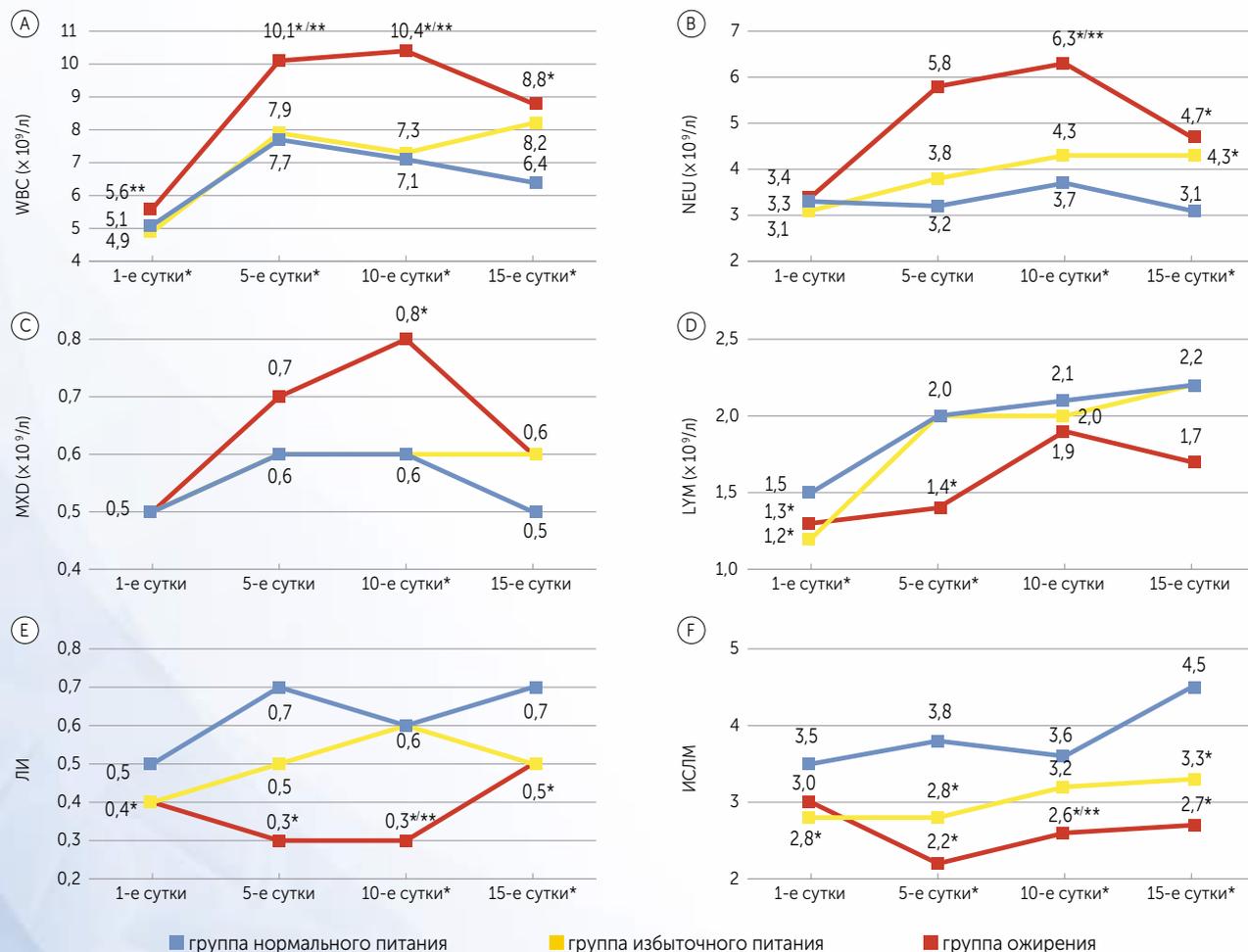
Показателями, косвенно характеризующими течение коронавирусной пневмонии в зависимости от ИМТ, являются гематологиче-

ские индексы (рис. 2E, 2F). Так, ЛИ в начале заболевания достоверно меньше в гИП и гО по сравнению с гНП (рис. 2E). Однако уже к 5-м суткам пребывания в стационаре в гИП наблюдается его повышение, в отличие от гО, где ЛИ весь период наблюдения остается сниженным, достигая значимой разницы с гИП к 10-м суткам. Второй индекс, учитываемый в нашем исследовании, – ИСЛМ – также продемонстрировал зависимость от ИМТ (рис. 2F). В начале болезни данный индекс был заметно ниже в гИП и отчасти в гО, и, в отличие от гНП, он практически не повышался к концу лечения.

Еще одним важным результатом исследования является анализ динамики гликемии у пациентов с коронавирусной пневмонией (рис. 3). Все группы в начале пневмонии

характеризовались относительной гипергликемией, при этом выявлена отчетливая связь уровня гликемии с ИМТ: максимальные значения в гО, промежуточные значения в гИП, минимальными значениями гликемии характеризуются пациенты из гНП. Значения гликемии в гО характеризовались показателями, свойственными для стрессовой гипергликемии. В гИП и гНП наблюдается постепенное снижение глюкозы крови к 15-м суткам, в то время как в гО наблюдается резкое снижение уровня гликемии к 10-м суткам, вероятно, связанное с коррекцией лечения и назначением сахароснижающих препаратов

Однако уже к 15-м суткам заболевания гликемия в гО вновь имеет достоверно более высокие значения по сравнению с гИП и гНП.



А – лейкоциты; В – нейтрофилы; С – моноциты; D – лимфоциты; E – лимфоцитарный индекс; F – индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам.

*Достоверное различие с группой нормального питания. **Достоверное различие с группой избыточного питания.

Рисунок 2. Сравнительные результаты лабораторных показателей лейкограммы и гематологических индексов



*Достоверное различие с группой нормального питания. **Достоверное различие с группой избыточного питания.

Рисунок 3. Результаты гликемии у пациентов с пневмонией

Обсуждение

Уже давно известно, что ожирение оказывает влияние на функциональное состояние легких [5]. Однако по результатам представленного ретроспективного когортного исследования у пациентов (n = 451) с коронавирусной пневмонией выявлены статистически значимые отличия клинико-лабораторных показателей в зависимости от ИМТ. В частности, избыточная масса тела и статистически значимое ожирение оказались ассоциированы с большей потребностью в кислородотерапии, с ИВЛ и более высокой летальностью.

У пациентов с ожирением этиологический вирусный агент определялся чаще, чем у пациентов с избыточной массой тела и намного чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ. Вероятно, избыток массы тела и ожирение у пациентов с коронавирусной пневмонией определяет более длительную персистенцию, а значит, и более частую верификацию возбудителя. Продолжительность персистенции возбудителя, по-видимому, может оказывать влияние на клиническое течение заболевания, что в отсутствие эффективных таргетных противовирусных препаратов необходимо учитывать [6]. Сегодня существует немало работ, доказавших, что термогенез зависит от объема висцерального жира [7]. Особенно отчетливо нарушение терморегуляции наблюдается

при возникновении острых заболеваний (пневмонии), и зачастую в практической медицине гипертермия ошибочно трактуется как симптом утяжеления основного заболевания без учета фактора ожирения. При этом иммуно-воспалительный синдром при остром заболевании в условиях сопутствующего ожирения с течением времени будет более выраженным и длительным. Именно поэтому в нашем исследовании такие параметры, как NEU, MXD, PLT и фибриноген, не имеют значимой разницы в зависимости от объема жировой ткани, но уже в скором времени наблюдается отчетливая динамика данных показателей, что указывает на фазовое течение пневмонии [8].

Важнейшими переменными, характеризующими взаимосвязь коронавирусной пневмонии и ожирения, явились D-димер и гликемия, которые были достоверно выше в группах с более высоким ИМТ. Коронавирусная пневмония у пациентов с ожирением нередко приводит к развитию стрессовой гипергликемии, которая проявляется уже с первых дней заболевания, а практические попытки ее коррекции – к высокой вариабельности глюкозы, что является самостоятельным патогенетическим фактором осложнений [9]. Гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся в повышении уровня D-димера, – весьма известное ныне осложнение COVID-19 среднетя-

желого и тяжелого течения [10, 11]. Примечательно, что установлена положительная корреляционная связь между уровнем D-димера и уровнем гликемии у пациентов с коронавирусными пневмониями, что подчеркивает существующую в условиях ожирения ассоциацию метаболических и иммунных нарушений [12]. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с пневмонией на фоне ожирения в течении заболевания наблюдаются не только более высокие значения уровня D-димера, но и значимое повышение уровня тромбоцитов уже к 5-м суткам болезни, что подтверждает более выраженную гиперкоагуляцию у данной категории пациентов.

В настоящее время все чаще проводятся исследования, описывающие использование интегральных гематологических лейкоцитарных индексов для оценки активности воспаления и реактивности организма при различных заболеваниях [13, 14]. Интегральные гематологические показатели крови в целом отражают функциональные изменения иммунной системы и более корректны тем, что учитывают часто разнонаправленные сдвиги содержания различных клеток крови и, таким образом, более точно их характеризуют [15, 16]. Полученные нами результаты лейкоцитарных индексов косвенно показывают связь ИМТ с нарушением иммунных процессов у пациентов с коронавирусной пневмонией. Так, оцениваемые нами индексы ЛИ и ИСЛИМ в ГНП повышаются в течение заболевания, что соотносится с благоприятным прогнозом заболевания, в ГИП повышается только ЛИ, а в гО ни один из оцениваемых нами интегральных индексов достоверно не изменился в течение болезни. Повышенное содержание жировой ткани вместе с гипергликемией является пусковым фактором хронического низкоинтенсивного воспаления, которое по данным многочисленных исследований усугубляет течение острой инфекции [17, 18]. Использование

интегральных гематологических индексов, которые характеризуют низкоинтенсивное воспаление, следует применять при выборе терапии у пациентов с пневмонией и ожирением, что может послужить хорошим маркером прогноза течения заболевания и, можно предположить, эффективности лечения коронавирусной пневмонии.

Выводы

У пациентов с повышенным содержанием жировой ткани в ГИП и особенно в ГО отмечена более высокая выявляемость вируса SARS-CoV-2, большая потребность в кислородотерапии, большее количество смертельных исходов.

Одновременно с этим пациенты с коронавирусной пневмонией на фоне ожирения характеризуются достоверно более высокими значениями СОЭ, СРБ, ПКТ, D-димера и глюкозы, а повышение этих показателей отражает существенные особенности и большую выраженность иммуновоспалительного, гиперкоагуляционного синдромов и метаболических нарушений в данной когорте пациентов.

Коронавирусная пневмония приводит к развитию стрессовой гипергликемии прежде всего у пациентов с повышенным ИМТ, что может оказывать дополнительное неблагоприятное влияние на течение острого заболевания [12].

Расчет гематологических лейкоцитарных индексов (ЛИ, ИСЛМ) повышает информативность общего анализа крови у пациентов с пневмониями, дает важную дополнительную информацию об интоксикационном синдроме, состоянии иммунного ответа и в случае пациентов с ожирением сопровождается значимым снижением данных индексов.

Таким образом, коронавирусная пневмония – системное заболевание, которое не ограничено поражением только легочной ткани, но является серьезным вызовом для гомеостаза всего организма, при котором ожирение вносит самостоятельный негативный вклад в течение и клинические исходы.

Список литературы:

1. Эсауленко Е.В., Александрович Ю.С., Бушманова А.Д., Пшениснов К.В., Новак К.Е., Басина В.В. и др. Вирусные пневмонии. СПб.: СПбГПМУ; 2021. 100 с. Режим доступа: https://petrovax.ru/upload/iblock/e2a/Virusnaya-pnevmoniya_4.pdf. Esaulenko E.V., Aleksandrovich Yu.S., Bushmanova A.D., Pshenisnov K.V., Novak K.E., Basina V.V. et al. Viral pneumonia. St Petersburg: St Petersburg State Pediatric Medical University; 2021. 100 p. (In Russ.) Available at: https://petrovax.ru/upload/iblock/e2a/Virusnaya-pnevmoniya_4.pdf.
2. Sattar N., Valabhji J. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19: Summary of the Best Evidence and Implications for Health Care. *Curr Obes Rep.* 2021;10(3):282–289. <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00448-8>.
3. Загородников Г.Г., Улюкин И.М., Орлова Е.С., Сечин А.А., Резник В.М., Шуклина А.А. и др. Обоснование задач регистра военнослужащих, инфицированных SARS-CoV-2. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2020;22(3):153–158. <https://doi.org/10.17816/brmma50552>. Zagorodnikov G.G., Ulyukin I.M., Orlova E.S., Sechin A.A., Reznik V.M., Shuklina A.A. et al. Justification of the tasks of the register of military personnel, affected by SARS-CoV-2. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;22(3):153–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/brmma50552>.
4. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2021. 126 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1. Avdeev S.N., Dekhnich A.V., Zaitsev A.A., Kozlov R.S., Rachina S.A., Rudnov V.A. Community-acquired pneumonia in adults: clinical guidelines. Moscow; 2021. 126 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1.
5. Шурыгин Д.Я., Вязицкий П.О., Сидоров К.А. Ожирение. Л.: Медицина; 1980. 264 с. Shurygin D.Ya., Vyazitsky P.O., Sidorov K.A. Obesity. Leningrad: Meditsina; 1980. 264 p. (In Russ.)
6. Салухов В.В. COVID-19 и ожирение: патофизиологические и клинические аспекты. *Вестник терапевта.* 2021;(3):4–14. Режим доступа: <https://therapyedu.ru/statyi/COVID-19-i-ozhirenie-patofiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty>. Salukhov V.V. COVID-19 and obesity: pathophysiological and clinical aspects. *Therapist's Bulletin.* 2021;(3):4–14. (In Russ.) Available at: <https://therapyedu.ru/statyi/COVID-19-i-ozhirenie-patofiziologicheskie-i-klinicheskie-aspekty>.
7. Елсукова Е.И., Медведев Л.Н. Новый тип термогенных адипоцитов: происхождение, свойства, функции. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2016;(8):97–127. <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-8-97-127>. Elsukova E.I., Medvedev L.N. A new type of thermogenic adipocytes: origin, properties, functions. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture.* 2016;(8):97–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-8-97-127>.
8. Харитонов М.А., Салухов В.В., Крюков Е.В., Паценко М.Б., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б. и др. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы). *Медицинский совет.* 2021;(16):60–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>. Kharitonov M.A., Salukhov V.V., Kryukov E.V., Patsenko M.B., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B. et al. Viral pneumonia: a new look at an old problem (review). *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(16):60–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-60-77>.
9. Ильинская Т.А., Кицышин В.П., Салухов В.В. Влияние нарушений регуляции углеводного обмена на циркадную вариабельность гликемии и ее роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека.* 2021;28(4):84–89. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>. Ilyinskaya T.A., Kitsyshin V.P., Salukhov V.V. Influence of impaired regulation of carbohydrate metabolism on circadian glycemic variability and its role in the development of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Farmateka.* 2021;28(4):84–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.4.84-89>.
10. Бедило Н.В., Воробьева Н.А., Исмаилова Н.В., Вещагина Н.А., Насонов И.Я., Малугин Ю.Ю. Оценка некоторых показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с внебольничной пневмонией. *Анестезиология и реаниматология.* 2014;59(1):33–38. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218233>. Bedilo N.V., Vorobyeva N.A., Ismailova N.V., Veshchagina N.A., Nasonov I.Ya., Malugin Yu.Yu. Evaluation of some indicators of hemostasis and endothelial dysfunction in patients with community-acquired pneumonia. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2014;59(1):33–38. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21218233>.
11. Исмоилов К.И., Давлатов С.Т., Исмоилова М.А. Особенности клинико-гемостатического проявления и корректирующей тера-

- пии при пневмонии у детей первого года жизни. Вестник Авиценны. 2015;(3):111–116. Режим доступа: <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2015/2015-3/21.pdf>. Ismoilov K.I., Davlatov S.T., Ismoilova M.A. Features of clinical and hemostatic manifestations and corrective therapy for pneumonia in children of the first year of life. Avicenna Bulletin. 2015;(3):111–116. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-avicenna.tj/upload/global/pdf/2015/2015-3/21.pdf>.
12. Кононова А.А., Сурхаева В.А., Минаков А.А., Салухов В.В. Характер нарушений углеводного обмена у пациентов, получавших лечение по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. Известия Российской военно-медицинской академии. 2022;41(S2):215–221. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48059879>. Kononova A.A., Surkhaeva V.A., Minakov A.A., Salukhov V.V. The nature of carbohydrate metabolism disorders in patients treated for pneumonia caused by SARS-CoV-2. Russian Military Medical Academy Reports. 2022;41(S2):215–221. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=48059879>.
 13. Астафьева Е.А., Толочко Т.А., Мейер А.В. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени тяжести интоксикации опиоидами. Научный альманах Центрального Черноземья. 2022;(1-3): 265–269. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48853917&ysclid=l8r6mxldsk523634776>. Astafieva E.A., Tolochko T.A., Meyer A.V. The use of integral hematological indices to assess the severity of opioid intoxication. Scientific Almanac of the Central Chernozem Region. 2022;(1-3):265–269. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48853917&ysclid=l8r6mxldsk523634776>.
 14. Барабанов А.Л., Холодковская В.Д. Интегральные гематологические индексы как средство оценки выраженности эндогенной интоксикации при псориазе. Дерматовенерология. Косметология. 2015;(2):41–48. Режим доступа: https://venera.recipe.by/ru/?editions=n2-02-2015-2&group_id=item_0&article_id=line_3. Barabanov A.L., Kholodkovskaya V.D. Integral hematological indices as a mean of estimation of endogenous toxicosis severity in psoriasis patients. Dermato- venereology. Cosmetology. 2015;(2):41–48. (In Russ.) Available at: https://venera.recipe.by/ru/?editions=n2-02-2015-2&group_id=item_0&article_id=line_3.
 15. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. Острые и неотложные состояния в практике врача. 2009;(6). Режим доступа: <https://urgent.com.ua/ru/archive/2009/6%2819%29/article-293/obshchiy-analiz-krovi-vse-li-ego-vozmozhnosti-ischerpany-integralnye-indeksy-intoksikacii-kak-kriterii-ocenki-tyazhesti-techeniya-endogennoy-intoksikacii-ee-oslozhneniy-i-effektivnosti-provodimogo-lecheniya>. Speransky I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. Complete blood count – have all its possibilities been exhausted? Integral indices of intoxication as criteria for assessing the severity of endogenous intoxication, its complications and the effectiveness of the treatment. Acute and Emergency Conditions in the Practice. 2009;(6). (In Russ.) Available at: <https://urgent.com.ua/ru/archive/2009/6%2819%29/article-293/obshchiy-analiz-krovi-vse-li-ego-vozmozhnosti-ischerpany-integralnye-indeksy-intoksikacii-kak-kriterii-ocenki-tyazhesti-techeniya-endogennoy-intoksikacii-ee-oslozhneniy-i-effektivnosti-provodimogo-lecheniya>.
 16. Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н. Интегральные гематологические индексы и иммунологические показатели при острых отравлениях у детей. Общая реаниматология. 2013;9(5):24. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>. Kovalenko L.A., Sukhodolova G.N. Integral Hematological Indices and Immunological Parameters in Acute Poisoning in Children. Obshchaya Reanimatologiya. 2013;9(5):24. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-24>.
 17. Фурманова О.В., Зак К.П., Попова В.В., Тронько Н.Д. Лейкоцитарный состав и индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от величины избыточной массы тела/ожирения. Международный эндокринологический журнал. 2020;16(7):526–533. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>. Furmanova O.V., Zak K.P., Popova V.V., Tronko N.D. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. International Journal of Endocrinology (Ukraine). 2020;16(7):526–533. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>.
 18. Багненко С.Ф., Крюков Е.В. (ред.). Ожирение и ассоциированные заболевания. Консервативное и хирургическое лечение. СПб.: СпецЛит; 2022. 478 с. Bagnenko S.F., Kryukov E.V. (eds.). Obesity and associated diseases. Conservative and surgical treatment. St Petersburg: SpetsLit; 2022. 478 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Минаков Алексей Александрович, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 5344-7883; minakom@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Загородников Геннадий Геннадьевич, д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела (Всеармейский медицинский регистр Министерства обороны Российской Федерации) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4465-5572; gen73zag@mail.ru

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

Information about the authors:

Alexey A. Minakov, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; minakom@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

Gennady G. Zagorodnikov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department (All-Army Medical Register of the Ministry of Defense of the Russian Federation) of the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; gen73zag@mail.ru

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikitavoloshin1990@gmail.com

Место цефалоспоринов в антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей: эффективность и безопасность



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Кафедра медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации,
Харьковская медицинская академия последипломного обучения, Харьков, Украина

Инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) являются одними из наиболее распространенных заболеваний человека и до настоящего времени занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней. Согласно данным отчета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в ряду основных причин смерти мужчин и женщин в странах со средним уровнем дохода респираторные инфекции занимают 3-е место, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям. А среди всех инфекционных процессов ИНДП и грипп являются самой частой причиной летальных исходов. Спектр внебольничных ИНДП достаточно многообразен – от малосимптомной колонизации/инфекции слизистой дыхательных путей, острого бронхита, обострения хронического бронхита до тяжелой, жизнеугрожающей внебольничной пневмонии.

Пневмония относится к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний человека. До эры антибиотиков диагноз «пневмония» звучал как приговор, а смертность от пневмококковой пневмонии с бактериемией составляла 83%. Сегодня это заболевание по-прежнему остается актуальной проблемой: общая летальность при пневмонии составляет около 20-30 случаев на 100 тыс. человек в год. По статистике, пневмонии занимают первое место среди причин летальности от инфекционных болезней и 6-е место среди всех причин летальности.

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу и морфологической характеристике острых

инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. Внебольничной считается пневмония, развившаяся вне стационара либо диагностированная в первые 48 ч. от момента госпитализации.

Внебольничная пневмония (ВП) остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, занимающих важное место в структуре смертности населения во всем мире. Среди взрослого населения в Европе и Северной Америке пневмония встречается у 5-10 человек на 1000 жителей. Доступные данные по заболеваемости

ВП в странах Евросоюза свидетельствуют о том, что ежегодно общее число взрослых больных ВП в пяти европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) превышает 3 млн человек. Этот показатель значительно выше у пожилых больных – 25-44 случая на 1000 человек в год среди больных старше 70 лет и до 68-114 случаев на 1000 человек в год у стариков, находящихся в домах инвалидов. Наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы с явлениями хронической сердечной недостаточности является независимым фактором риска неблагоприятного течения и прогноза при ВП. Смертность больных нетяжелой ВП не превышает 5%, однако при тяжелом течении заболевания она может достигать 25-50%. Несмотря на успехи химиотерапии, выразившиеся в четырехкратном снижении смертности по сравнению со значениями этого показателя в «доантибиотическую эру», смертность от ВП растет. За последние 30 лет она увеличилась с 1 до 9%. Несмотря на успехи современных методов диагностики и ле-

Использованные сокращения:

ААД – антибиотик-ассоциированная диарея
АБТ – антибактериальная терапия
АМП – антимикробный препарат
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВП – внебольничная пневмония
ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей
КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПП – лекарственные поражения печени
ЛС – лекарственные средства
ПСБ – пенициллин-связывающие белки

чения, ВП представляет собой одну из актуальных проблем современного здравоохранения.

Современным и наиболее всеобъемлющим определением ВП является следующее: ВП – острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, т.е. вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч. от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находящегося в доме сестринского ухода/отделении длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

Этиологическая классификация пневмоний не может быть широко использованной в практической медицине в силу недостаточной информативности и продолжительности (более 24 часов) проведения традиционных микробиологических исследований. Этиология ВП не выявляется у 50-70% больных. Ввиду этих обстоятельств используется классификация, учитывающая условия возникновения заболевания, особенности инфекционного процесса в легочной ткани и иммунологическую резистентность пациента. Согласно этой классификации, пневмонии делятся на:

Внебольничные пневмонии

1. Типичные (у пациентов с отсутствием выраженных нарушений иммунитета): а) бактериальные; б) вирусные; в) грибковые; г) микоплазменные; д) паразитарные.

2. У пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: а) синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); б) прочие заболевания/патологические состояния.

3. Аспирационная пневмония/ абсцесс легкого.

Нозокомиальные пневмонии

1. Собственно нозокомиальная пневмония.

2. Вентилятор-ассоциированная пневмония у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета: а) у реципиентов донорских органов; б) у пациентов, получающих цитостатическую терапию.

Пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи

1. Пневмония у обитателей домов престарелых.

2. Прочие категории пациентов: а) АБГ в предшествующие 3 месяца; б) госпитализация (по любому поводу) в течение ≥ 2 суток в предшествующие 90 дней; в) пребывание в других учреждениях длительного ухода; г) хронический диализ в течение ≥ 30 суток; д) обработка раневой поверхности в домашних условиях; е) иммунодефицитные состояния/заболевания.

Согласно современным данным, ВП вызывают различные микроорганизмы (около 20). Главным возбудителем ВП независимо от тяжести течения по-прежнему остается пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*). Частота выявляемости этого этиологического агента различается в зависимости от используемых методик. Так, по данным Т.Н. Биличенко и соавт., при обследовании 266 пациентов пневмококк в мокроте выявлен у 20,4% обследованных. Определение антигенов капсулы пневмококка (АгП) в моче с помощью теста BinaxR NOW *Streptococcus pneumoniae* (США) было положительным у 25,7% больных с тяжелой внебольничной пневмонией (ТВП) и в 37,9% случаев летальных исходов, различаясь в отдельных регионах страны. По данным А. Sinclair et al., чувствительность данного теста составляет 64,3%, а специфичность – 90,9%. В последние годы регистрируется возрастающая роль ассоциаций возбудителей в различных комбинациях (типичные и «атипичные» бактерии, вирусы), накапливаются данные о большей, чем предполагалось ранее, роли анаэробов в этиологии ВП. Определены наиболее вероятные возбудители при определенных клинических ситуациях. Так, при алкоголизме ВП обычно вызывается пневмококком, энтеробактери-

ями и анаэробами; у курильщиков и больных ХОБЛ – пневмококком, грамотрицательными палочками, легионеллой; при сахарном диабете – пневмококком, золотистым стафилококком; у обитателей домов престарелых – пневмококком, энтеробактериями, гемофильной и синегнойной палочками, золотистым стафилококком, анаэробами и т.д. Установлено, что наиболее частыми возбудителями ТВП у пациентов, не отвечающих на стартовую антибактериальную терапию являются клебсиелла и синегнойная палочка, и вообще, выявление грамотрицательных бактерий в качестве этиологического агента ВП является независимым фактором риска летального исхода.

В последние годы значительно возросло количество публикаций, подтверждающих значение вирусов в этиологии ВП. Чаще всего пневмонией осложняется гриппозная инфекция. Вирус гриппа отличается феноменальной способностью к изменчивости. Это обстоятельство требует постоянного контроля эпидемиологической обстановки, работы над новыми противовирусными вакцинами и ежегодной вакцинации населения, особенно его уязвимых контингентов. К пневмотропным вирусам относят также риновирусы, синцитиальный вирус.

В последние годы возрастает роль коронавируса, который может вызывать ряд заболеваний – от легких форм ОРВИ до тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS). Данную патологию именуют ближневосточным респираторным синдромом (Middle East Respiratory Syndrome – MERS). Частота выявляемости того или иного возбудителя ВП варьирует в зависимости от географической локализации и соматического статуса больного, наличия у него таких заболеваний, как ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, СПИД, а также возраста больного и его социального статуса.

Пневмонии у детей, как правило, являются осложнением ОРВИ

и имеют бактериальную природу. В ряде случаев они могут быть обусловлены атипичной флорой (микоплазмами, хламидиями, легионеллами, пневмоцистами), редко – грибковой. Среди бактериальных возбудителей у детей в возрасте от 3-6 месяцев и до 14 лет в настоящее время лидируют пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). У младенцев и в подростковом возрасте велика этиологическая значимость атипичной флоры. Следует отметить, что основная часть смертности от ОРЗ связана именно с пневмониями у детей первых лет жизни: ежегодно в мире от них умирает 1,8 млн детей в возрасте до 5 лет.

По современным представлениям патогенез ВП достаточно сложен и не все его аспекты расшифрованы. Антимикробная защита легких – эшелонированная система, включающая физические (фильтрация легких в верхних отделах, кашель), иммунологические факторы местного и клеточного иммунитета (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты), комплемент, участвующие в процессе удаления бактерий. Многие из этих механизмов хорошо изучены. Некоторые из них продолжают вызывать научный интерес.

Клинические проявления бактериальной ВП при типичном течении (у лиц с отсутствием выраженных изменений иммунитета) характеризуются лихорадкой в дебюте заболевания, кашлем с мокротой, часто гнойной, симптомами уплотнения легочной ткани при бронхофонии и перкуссии, крепитацией, свидетельствующей о наличии экссудата в альвеолах, синдромом воспаления при лабораторном исследовании и рентгенологическими признаками инфильтрации легочной ткани. Эти основополагающие диагностические признаки в большинстве случаев не позволяют с достоверностью говорить о возможной этиологии заболевания. Часто пневмония манифестирует декомпенсацией сопутствующей патологии или выраженным асте-

ническим синдромом (чаще у лиц пожилого и старческого возраста). Примерно у 20% больных объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе. При этом необходимо помнить, что поздняя диагностика и задержка с началом АБТ более чем на 4 часа у госпитализированных пациентов существенно ухудшает прогноз заболевания. Клиническая картина ВП, обусловленная различными возбудителями, существенно различается. Особенности пневмоний в зависимости от возбудителя описаны в многочисленных статьях и руководствах, изменений клиники ВП в последние годы не прослеживается.

Диагноз ВП является определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков из числа следующих: а) остро возникшая лихорадка в начале заболевания (температура $>38,0^{\circ}\text{C}$); б) кашель с мокротой; в) физикальные признаки (фокус крепитации/мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); г) лейкоцитоз $>10 \times 10^9$ /л или палочкоядерный сдвиг $>10\%$.

Отсутствие или недоступность рентгенологического подтверждения очаговой инфильтрации в легких делает диагноз ВП неточным/неопределенным. При этом диагноз заболевания основывается на данных эпидемиологического анамнеза и соответствующих локальных признаков.

Поскольку внебольничная пневмония – заболевание инфекционного, основным методом ее лечения является **антибактериальная терапия** (АБТ). Общеизвестно, что адекватная и своевременно начатая АБТ является одним из решающих факторов, определяющих прогноз заболевания. Стартовый выбор антимикробного препарата (АМП) производится эмпирически, так как в половине случаев возбудителя не удается выявить. Кроме того, задержка назначения своевременной терапии пневмонии повышает риск

развития осложнений и летального исхода, тогда как правильно выбранная эмпирическая терапия позволяет ускорить выздоровление.

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность микроорганизмов вырабатывать устойчивость к их действию. Этот естественный процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении АМП.

Факторы, способствующие и провоцирующие рост антибиотикорезистентности:

- нерациональная тактика антибактериальной терапии (неправильный выбор антибиотика, применение недостаточным курсом в неадекватной дозе);
- избыточное и бесконтрольное использование АМП не только в медицинской практике, но и в ветеринарии, агроиндустрии;
- частое необоснованное назначение антибиотиков;
- безрецептурная продажа антибиотиков.

Что касается инфекций верхних дыхательных путей, то во многих случаях они имеют вирусную этиологию, и АБТ при этом является нецелесообразной. Вместе с этим очень важно знать основных бактериальных возбудителей заболеваний и их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Основные принципы рационального применения АМП в амбулаторной практике заключаются в следующем:

1) антимикробный препарат следует назначать только при наличии бактериальной инфекции (кроме ограниченных случаев антибиотикопрофилактики);

2) выбор оптимального режима АБТ следует осуществлять с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика (это подразумевает назначение адекватного антибиотика в адекватной дозе при планируемой адекватной длительности терапии);

3) при выборе АМП необходимо знать региональную ситуацию с антибиотикорезистентностью наиболее актуальных возбудителей

и учитывать наличие у пациента риска инфицирования данными устойчивыми возбудителями;

4) избегать назначения АМП низкого качества и с недоказанной эффективностью;

5) избегать необоснованного профилактического назначения антибактериальных, антифунгальных и противовирусных средств;

6) оценку эффективности АБТ следует проводить в интервале 48-72 ч. после начала лечения.

Пациенты с легкой ВП могут получать лечение в амбулаторных условиях. Парентеральные АМП в условиях амбулаторного лечения могут назначаться больным с низкой комплаентностью, отказе или невозможности своевременной госпитализации. Эффективность лечения оценивается через 48-72 ч. по динамике температурной реакции, облегчению симптомов интоксикации, проявлений дыхательной недостаточности, уменьшению гнойности мокроты, снижению лейкоцитоза и сдвига в формуле крови, отсутствию отрицательной динамики на рентгенограмме. При сохранении этих симптомов терапия признается неэффективной и производится смена АБП. Пациентам с неосложненным течением ВП рекомендуются короткие (5-7 дней) курсы терапии при сохранении нормальной температуры тела в течение 48-72 ч. и положительной динамике других показателей. Короткие курсы АБТ эффективны, при них реже развивается множественная лекарственная устойчивость. Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических симптомов не является основанием для продолжения курса АБТ. Данная тактика противопоказана в отношении пациентов пожилого возраста, с хроническими заболеваниями, при медленном клиническом ответе и предполагаемой высоковирулентной флоре (золотистый стафилококк или синегнойная палочка).

Высокая стоимость новых препаратов и отсутствие на начальном этапе достаточного количества данных в отношении его клини-

ческой эффективности и безопасности являются причиной того, что практикующим врачам очень часто приходится делать выбор среди АМП, которые уже зарекомендовали себя как эффективные и безопасные. Однако, несмотря на огромное количество доступных препаратов, одной из нерешенных проблем реальной клинической практики остается неснижающаяся резистентность к антимикробной терапии среди бактериальных патогенов, вызывающих ИНДП. Многообразие и сложность механизмов формирования резистентности, в том числе разрушение молекул антибиотиков, защита от их проникновения в бактериальную клетку, активация механизмов вывода, модификация клеточных мишеней, определяют актуальность дальнейшего поиска новых, более совершенных АМП.

Очень важным, особенно при лечении амбулаторных инфекций, является наличие лекарственной формы препарата для приема внутрь. Этот вопрос наиболее актуален для цефалоспоринов, так как количество пероральных препаратов в данном классе антибиотиков очень ограничено. В связи с этим особое значение имеют пероральные цефалоспорины II поколения как препараты с широким спектром антибактериальной активности, что позволяет применять данные антибиотики при целом ряде инфекций, включая как амбулаторные, так и нозокомиальные, когда пероральные препараты применяются в составе ступенчатой терапии.

Цефалоспорины – это обширная группа препаратов, относящихся к β -лактамам антибиотикам, в структурной основе которых находится 7-аминоцефалоспоровая кислота. Их рождение справедливо связывают с работами профессора университета Кальяри (Сардиния) Giuseppe Brotzu, который в начале 40-х гг. прошлого столетия предположил, что периодическое самоочищение сточных вод в Сардинии обусловлено ингибирующей активностью особых микро-

организмов. Ему удалось выделить гриб *Cephalosporium acremonium* (в настоящее время именуемый *Acremonium chrysogenum*), обладавший по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам выраженной антибактериальной активностью, отличной от таковой пенициллина.

Следующим этапом (с 1955 по 1962 г.) стало детальное изучение *C. acremonium*. Из продуктов обмена веществ этого гриба удалось выделить бактерицидную субстанцию – цефалоспорин С, ставшую исходным веществом для получения 7-аминоцефалоспоровой кислоты – структурной основы цефалоспоринов. Но в клиническую практику цефалоспорины вошли только в конце 50-х гг. прошлого столетия. Однако некоторые фармакологические особенности препаратов того времени, а именно их плохая всасываемость из желудочно-кишечного тракта и необходимость только парентерального применения, сдерживали широкое использование антибиотиков этого ряда. Когда в 70-х гг. были синтезированы первые цефалоспорины с высокой биодоступностью и стало возможным использование их внутрь, цефалоспорины превратились в одни из самых широко используемых в клинической практике антибактериальных препаратов, в том числе и у детей. Сейчас в мире насчитывается около 70 различных цефалоспориновых антибиотиков. Бактериальная активность цефалоспоринов обусловлена торможением синтеза пептидогликана – структурной основы микробной стенки.

Популярность этих препаратов объясняется наличием многих положительных качеств: широкого спектра антимикробного действия, охватывающего практически все микроорганизмы; бактерицидного механизма действия; хорошей переносимости и небольшой частоты побочных эффектов; простоты и удобства дозирования.

В детской практике основным путем введения препаратов должен стать пероральный, как наиме-

нее травматичный. Особенно это важно в отношении детских форм лекарственных средств (сиропы, суспензии, таблетки с разделительной полосой и др.). Преимуществами перорального пути применения антибиотиков являются экономический эффект (расход шприцев, систем и т.д.), в том числе связанный с возможностью лечения дома без госпитализации, профилактика инфекционных и травматических осложнений, устранение необоснованной психологической травмы.

Изменения в этой области, произошедшие за последние годы, послужили решающим фактором для усовершенствования пероральных цефалоспоринов. С одной стороны, повысилась роль микроорганизмов, таких как *M. catarrhalis*, ранее считавшихся незначимыми в качестве возбудителей бактериальных инфекций дыхательных путей, среди которых отмечались резистентные к доступным пероральным β -лактамам. С другой – возросла антибактериальная устойчивость известных патогенов, например, увеличилось количество резистентных штаммов *H. influenzae* – продуцентов β -лактамаз и *S. pneumoniae*.

Пероральные формы цефалоспоринов к настоящему времени включают довольно обширный перечень препаратов, относящихся к I-III поколению. Первыми активно применявшимися в клинической практике пероральными цефалоспоридами стали цефалексин, цефаклор, цефадроксил и цефрадин, антибактериальный спектр которых схож с таковым у парентеральных форм I поколения (цефазолин и цефалотин) при существенно более низкой активности. Позднее появились еще два препарата цефпрозил и лоракарбеф. Структурно цефпрозил напоминает цефадроксил, различаясь лишь пропениловым и метиловым радикалами в третьей позиции соответственно.

Именно **цефпрозил** (Префикс – препарат компании Нобел АФФ), обладающий широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов

и отличающийся особой активностью в отношении *S. pneumoniae*, заслуживает особого внимания из цефалоспоринов II поколения.

Известно, что спектр действия цефалоспоринов II поколения в отношении грамотрицательных микроорганизмов шире, чем у представителей I поколения, а цефпрозил в настоящее время рассматривается как эффективный пероральный препарат для лечения внебольничных респираторных инфекций, причем при внебольничной пневмонии он является одним из препаратов выбора. Необходимо подчеркнуть его высокую эффективность при инфекциях, вызванных основными возбудителями – *Str. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Бактерицидный эффект цефпрозила охватывает широкий спектр микроорганизмов. Он устойчив к действию большинства β -лактамаз и является высокоактивным относительно грамположительных (*Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцируемые β -лактамазу), *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, *Str. agalacticae*, *Bacteroides* spp.), грамотрицательных бактерий (*Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцируемые β -лактамазу), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включая штаммы, продуцируемые β -лактамазу).

Спектр действия цефпрозила включает штаммы, стойкие к пенициллину, ампициллину и амоксициллину. В недавнем обзорном исследовании 36,1% штаммов *H. influenzae* были устойчивы к ампициллину из-за продукции β -лактамаз, тогда как только 4,3% были устойчивы к цефпрозилу. Вместе с этим стабильность Префикса к некоторым β -лактамазам превышает таковую у других пероральных цефалоспоринов. Существенное преимущество Префикса – его выраженная антипневмококковая и антистафилококковая активность по сравнению с другими цефалоспоридами, что позволяет проявлять высокую эффективность при лечении инфекций дыхательных путей.

Моделирование *in vitro* показало, что цефпрозил обладает быстрой и обширной бактерицидной активностью. Цефпрозил связывается и инактивирует пенициллин-связывающие белки (ПСБ), расположенные на внутренней мембране клеточной стенки бактерий. ПСБ представляют собой ферменты, участвующие в конечных стадиях сборки бактериальной клеточной стенки и в изменении формы клеточной стенки во время роста и деления. Инактивация ПСБ приводит к ингибированию ферментов транспептидаз, тем самым предотвращая перекрестное связывание пентаглицинового мостика с четвертым остатком пентапептида и прерывая последующий синтез пептидогликановых цепей, необходимых для прочности и жесткости клеточной стенки бактерий. В результате цефпрозил ингибирует образование бактериальной перегородки и синтез клеточной стенки. В итоге бактерия растворяется в результате продолжающейся активности аутолитических ферментов клеточной стенки (аутолизины и муреин-гидролазы).

Сравнивая широко применяемые в настоящее время пероральные цефалоспорины, самые высокие показатели биодоступности имеет Префикс – 95%, причем прием пищи или антацидов не влияет на показатели биодоступности. После перорального приема цефпрозила пиковая концентрация в плазме достигается через 2-3 ч., что обеспечивает быстрое наступление антибактериального эффекта.

Период полувыведения составляет 1-1,4 ч. Важной характеристикой цефпрозила является и удобная кратность приема препарата – всего 2 раза в сутки. Выпускается препарат в форме порошка для приготовления суспензии 60 мл (250 мг/5 мл) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой (500 мг).

Цефпрозил принимается во время или сразу после еды. После приема *per os* цефпрозил (Префикс) начинает действовать в короткие сроки и определяется в плазме уже через 1,5 часа.

Препарат является высокоэффективным в лечении:

- инфекций верхних дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, острый синусит);
- инфекций нижних дыхательных путей (бронхит и пневмония);
- инфекций кожи и мягких тканей (осложненные и неосложненные), абсцесса;
- острых неосложненных инфекций мочевыводящих путей, включая острый цистит.

Рекомендуемая доза цефпрозила для детей от 6 мес. до 2 лет – 15-30 мг/кг в сутки, от 2 до 12 лет – 15-40 мг/кг в сутки, старше 12 лет и взрослых – 250-500 мг 2 раза в сутки. При лечении ИНДП Префикс назначается по 500 мг 2 раза в сутки в течение 7-10 дней. Корректировка дозы для лиц пожилого возраста при нормальной работе почек и у пациентов с печеночной недостаточностью не требуется.

Цефпрозил изучался в четырех многоцентровых сравнительных исследованиях при лечении острых инфекций дыхательных путей. В двух исследованиях цефпрозил 500 мг 2 раза в сутки сравнивали с **цефаклором** 500 мг каждые восемь часов в течение десяти дней терапии. Рандомизация проводилась в соотношении 2:1 (цефпрозил : цефаклор) в европейских центрах и 1:1 в Северной Америке. Клиническая эффективность при остром бронхите составила 88% (284 из 324 больных) для цефпрозила и 88% (183 из 208) для цефаклора, при успешной бактериологической эрадикации возбудителя у 86% и 82% больных соответственно. Среди пациентов с острыми обострениями хронического бронхита частота клинического ответа в 80% (59 из 74) для цефпрозила оказалась выше, чем для цефаклора в 62% ($p = 0,067$), в то время как частота бактериологического ответа составила 62% (36 из 58) для цефпрозила и 74% (20 из 27) для цефаклора. При пневмонии частота клинического ответа на терапию цефпрозилом и цефаклором была одинаковой,

82% против 79%, хотя показатели бактериологической эрадикации были лучше для цефпрозила (82%), чем для цефаклора (71%). При сравнении цефпрозила с **цефуроксима аксетилом** оценивались в общей сложности 170 пациентов. Частота клинического и бактериологического ответа для цефпрозила 95% и 100% была лучше, чем для цефуроксима аксетила 500 мг 2 раза в сутки 84% и 75% соответственно. В сравнении с цефпрозилом и **амоксициллина клавуланатом** 500 мг каждые 8 ч. сравнительного исследования два антибиотика не показали существенной разницы в клиническом или бактериологическом ответе.

Префикс эффективно используется в схемах эрадикации β -гемолитического стрептококка, но не влияет на α -гемолитический стрептококк, составляющий нормальную микрофлору тонкого кишечника, что также является его важным преимуществом. При приеме цефпрозила такие побочные эффекты, как диарея, тошнота, кожные проявления отмечаются относительно редко. Так, по сравнению с амоксициллина клавуланатом Префикс показывает большую эффективность при лечении инфекций дыхательных путей и при этом лучшую переносимость.

Безопасность применения цефпрозила (Префикс) – влияние на кишечный биоценоз. Широкое применение АБТ, как все прогрессивное и эффективное, имеет, к сожалению, и свою обратную сторону. Речь идет о вмешательстве и нарушении нормальной жизнедеятельности одной из значимых составляющих человеческого организма – микробной популяции. Количество обитателей человеческого организма в 10 раз превышает число собственных клеток организма-хозяина и насчитывает порядка 10¹⁴ (100 миллиардов) клеток микроорганизмов. Резорбирующая площадь кишечника – основного плацдарма обитания микроорганизмов – составляет примерно 200 м², а масса микробиоты, обитающей на столь значительной территории, достигает 3,5 кг.

Микробная флора ЖКТ является специфическим трофическим гомеостазом, который обеспечивает как усвоение необходимых для жизнедеятельности макроорганизма веществ (питательные вещества, витамины, макро- и микроэлементы и т.д.), так и синтез некоторых из них, а также принимает участие в регуляции ряда функций организма. Применение практически всех классов антибиотиков широкого спектра действия в той или иной степени угнетает нормальную микрофлору толстого кишечника, что может привести к развитию дисбиоза и диареи, особенно нежелательных в детском возрасте.

В этом случае врачу приходится искать ответ на вопросы: связана ли диарея с самой инфекцией или это проявление каких-либо других, нежелательных эффектов антимикробного препарата?

Всю совокупность причин диареи, развивающейся на фоне применения АБП, можно объединить в следующие группы:

- аллергические, токсические и фармакологические побочные эффекты собственно антибиотиков;
- осмотическая диарея в результате нарушения метаболизма желчных кислот и углеводов в тонком кишечнике;
- избыточный микробный рост в результате подавления облигатной интерстициальной микрофлоры.

Наблюдения различных авторов свидетельствуют, что диарея развивается у 5-30% лиц, получающих антибиотикотерапию. **Неинфекционные причины**, которые, как правило, отождествляются многими авторами с основным действием антибиотиков, встречаются довольно часто. Например, стимуляция моторики желудочно-кишечного тракта, вызванная мотилиноподобным действием 14-членных макролидов. Практически все они (особенно эритромицин) вызывают диарею. Послабляющее действие может быть обусловлено также наличием в препарате дополнительного компонен-

та, например, клавулановой кислоты. Назначение антибиотиков, содержащих ее, например, аугментина, в начале еды во многих случаях позволяет избежать развития диареи. Послабляющим действием обладают парентеральные цефалоспорины, выделяющиеся с желчью (цефоперазон и цефтриаксон) и пероральный цефалоспорин цефиксим. Кроме того, некоторые антибиотики (неомицин, тетрациклин) оказывают прямое токсическое действие на слизистую кишечника. Иногда применение антибактериальных препаратов ведет к скрытой индукции мальабсорбции.

Еще одним из механизмов диарейного синдрома является нарушение нормальной микрофлоры кишечника, при этом антибиотики имеют разные точки приложения в рамках кишечного биоценоза. В частности, ампициллин в значительной степени подавляет рост как аэробной, так и анаэробной микрофлоры, тогда как амоксициллин, в меньшей степени подавляя активность большинства нормальных кишечных микроорганизмов, однако способствует росту популяции представителей рода *Enterobacteriaceae*. Комбинированный препарат амоксициллина и клавулановой кислоты на микробиоценоз кишечника влияет сходным образом. В то же время применение цефиксима ведет к значительному снижению анаэробных микроорганизмов. Большинство цефалоспоринов способствует росту численности энтерококков и *C. difficile*. Фторхинолоны в значительной степени угнетают рост микробов рода *Enterobacteriaceae* и в меньшей степени – энтерококков и анаэробных микроорганизмов, не способствуя при этом росту грибов и *C. difficile*.

Антибиотики играют ведущую роль в возникновении не только дисбактериоза, но и в развитии антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). ВОЗ определяет ААД как три или более эпизодов жидкого стула в течение двух или более дней последовательно, развивающихся на фоне начавшейся анти-

бактериальной терапии и вплоть до 4-недельного срока после отмены антибиотиков. В последнее время ААД является одной из причин развития диареи в амбулаторных условиях, при этом за последние 10 лет наблюдается увеличение смертности и появление новых штаммов *C. difficile*, резистентных к терапии.

По данным эпидемиологических исследований, появление симптомов ААД как во время проведения антибактериальной терапии, так и в течение 2 месяцев после ее завершения отмечено у 5-62% пациентов в общей популяции населения. Среди детей, получавших антибиотики широкого спектра действия, частота регистрации диареи также превышает 11%, достигая в отдельных наблюдениях 62%. Возраст пациента младше 6 лет относят к факторам риска ААД. Так, по данным анкетирования 16200 пациентов, получавших антибиотики, чаще всего ААД наблюдалась у новорожденных и детей до 5 лет (24%). Возможным объяснением данного факта является продолжающийся процесс становления микрофлоры ЖКТ и ее выраженная в связи с этим лабильность.

Развитие ААД может быть опосредовано прямым нарушением кишечного микробиоценоза и его неспецифическими последствиями, включая изменения спектра продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), нарушение микробного метаболизма углеводов и желчных кислот. Крайним последствием ассоциированного с приемом антибиотиков дисбактериоза является развитие антибиотик-ассоциированного колита, а наиболее тяжелым – развитие псевдомембранозного колита (ПМК), связанного с активацией *Clostridium difficile*. Описана также активация и других микроорганизмов с появлением соответствующей симптоматики: *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.* и *Salmonella spp.*

Эффекты со стороны антибиотиков на кишечную микрофлору дополняются прокинетическими

механизмами, характерными для некоторых препаратов рассматриваемой группы. Так, эритромицин оказывает прямое действие на рецепторы мотилина, стимулируя моторику ЖКТ. Наиболее выражен эффект эритромицина в отношении верхних отделов ЖКТ, в частности, наблюдается ускорение опорожнения желудка, однако развитие диареи также описано. Клавулановая кислота также стимулирует кишечную моторику. Этот эффект проявляется при приеме амоксициллина/клавуланата. Также известно прямое токсическое действие на слизистую оболочку кишечника при применении тетрациклина и неомицина.

И все же в большинстве случаев развитие ААД связано с изменением кишечной микробиоты, наиболее тяжелым из которых является *C. difficile*-ассоциированный ПМК. На долю токсигенных штаммов *C. difficile* как причины ААД приходится всего 10-20% случаев. При этом *C. difficile* выявляется примерно у 5% здоровых взрослых лиц, а также у 2-65% новорожденных, несмотря на отсутствие клинической симптоматики в подавляющем большинстве случаев. Аминопенициллины, цефалоспорины, клиндамицин нарушают состав кишечной микрофлоры, создавая благоприятные условия для активности *C. difficile*.

Повреждающее действие *C. difficile* обусловлено энтеротоксином (токсин А) и цитотоксином (токсин В), вызывающими воспалительный процесс в слизистой оболочке кишечника. Токсины *C. difficile* оказывают многоплановое действие. Прямые эффекты на энтероциты определяются взаимодействием с соответствующими рецепторами, что приводит к дезагрегации внутриклеточного F-актина и нарушению состояния плотных контактов между энтероцитами, определяющими проницаемость эпителиального барьера. Следствием перечисленных изменений и является развитие диареи. Ряд эффектов токсина *C. difficile* оказывают на уровне lamina propria,

способствуя высвобождению цитокинов, активации тучных клеток, афферентных нейронов, экспрессии молекул адгезии на эндотелии сосудов и привлечению в очаг патологического процесса нейтрофилов с развитием воспаления.

Однако в подавляющем большинстве случаев ААД нарушение состава микрофлоры носит неспецифический характер, приводя к нарушению ее метаболических и защитных функций, в частности, в связи с нарушением синтеза КЖК. В экспериментальных работах было показано, в частности, что клиндамицин вызывает снижение активности *Clostridium* и *Bacteroides* spp., активно участвующих в синтезе КЖК, сопровождающемся нарушением продукции масляной кислоты. Аналогичный эффект был показан и для ампициллина и метронидазола. Нарушение состава микрофлоры толстой кишки под воздействием антибиотиков может привести и к нарушению метаболизма углеводов с развитием классической осмотической диареи.

Регистрация частоты развития ААД в зависимости от приема того или иного «злостного» антибиотика представлена в таблице 1.

Степень тяжести ААД колеблется от субклинического, доброкачественного течения до тяжелого, проявляющегося в виде псевдомембранозного колита.

Наиболее опасны в аспекте развития кишечного дисбиоза следующие группы антибиотиков: широкоспектральные антибиотики (пенициллины широкого спектра, особенно «защищенные» – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам и др.), линкозамиды; цефалоспорины, особенно III генерации (цефотаксим, цефаперазон, цефтриаксон, цефтазидим, цефтибутен, цефподоксим, проксетил); тетрациклины; антибиотики с интенсивной концентрацией в собственной пластинке кишечника; сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника (фталазол, сульгин, фтазин). Также известно, что длительные курсы антибиотикотерапии вызывают наруше-

Таблица 1. Частота регистрации случаев антибиотик-ассоциированной диареи

Название антибиотика	Регистрация случаев, %
Линкомицин, клиндамицин	20-30%
Амоксициллин + клавулановая кислота	10-25%
Цефиксим	15-20%
Ампициллин	5-10%
Цефтриаксон, цефаперазон	2-5%
Макролиды (эритромицин, кларитромицин) + тетрациклины	2-5%
Фторхинолоны	1-2%
Триметоприм	< 1%

ния микробиоценоза кишечника – снижение количества бифидо- и лактобактерий, появление представителей условно-патогенной и патогенной микрофлоры, в том числе грибов рода *Candida*.

Таким образом, нарушения нормальной кишечной микрофлоры, т.е. дисбиоз, всегда вторичны и не являются самостоятельным диагнозом. Однако они представляют собой важный патологический процесс, способный привести к тяжелому поражению ЖКТ и утяжелению состояния пациента с ИНДП, которое обязательно необходимо учитывать при выборе антибиотика. При этом побочные действия системной антибактериальной терапии в виде развития дисбиотических нарушений являются классическими и неотвратимыми – антибиотики прямо подавляют жизнедеятельность кишечных микроорганизмов и значительно изменяют состав микрофлоры ЖКТ. В свою очередь нарушения кишечной микрофлоры существенно изменяют состав внутренней среды кишки, что нарушает пищеварительные процессы, оказывает повреждающее действие на кишечную стенку и усугубляет уже имеющуюся мальабсорбцию. При этом вторично нарушается участие микрофлоры в обмене витаминов и микроэлементов, что усугубляет как дисбиотические сдвиги в кишечнике, так и проблемы витаминно-минеральной обеспеченности, особенно в детском возрасте.

В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании при лечении 428 пациентов с острым синуситом цефпрозил сравнивали с амоксициллином/клавуланатом при применении в течение 10 дней цефпрозила 250 мг два раза в день (n = 146), цефпрозила 500 мг два раза в день (n = 147), либо амоксициллина/клавуланата 500/125 мг три раза в день (n = 135). Обе дозы цефпрозила показали эффективность, сравнимую с эффективностью амоксициллина/клавуланата (цефпрозил 250 мг, 80%; цефпрозил 500 мг, 83%; амоксициллин/клавуланат, 78%). В целом оба препарата переносились хорошо; однако обе дозы цефпрозила ассоциировались со значительно более низкой частотой ААД, чем амоксициллин/клавуланат (3% и 4% против 12% соответственно; p = 0,002 и 0,014 соответственно).

Специалистами областной детской клинической больницы г. Актобе было проведено изучение частоты развития ААД при применении лекарственного препарата «Префикс, 250 мг/5 мл», производства АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», и лекарственного препарата амоксициллин/клавуланат (228,5 мг/5 мл и 156,25 мг/5 мл). В этом исследовании 42 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 12 лет, которые находились на лечении в соматическом отделении Областной детской больницы (г. Актобе) с внебольничной очаговой неосложненной пневмонией (15), острым обструктивным брон-

хитом (19), острым фарингитом (7) и острым средним отитом (1) были разделены на три группы. 20 детей получали per os суспензию цефпрозила (250 мг/5 мл) 15-30 мг/кг/сут. в дозе, разделенной на два приема, каждые 12 часов; 11 детей получали амоксициллин/клавуланат (156,25 мг/5 мл) и 11 детей получали амоксициллин/клавуланат (228,5 мг/5 мл) 30-40 мг/кг/сут. в дозе, разделенной на три приема, каждые 8 часов. Средний курс лечения составлял 7-10 дней. При развитии ААД добавляли пробиотики. У детей во всех группах был зафиксирован положительный антибактериальный эффект. В группе с применением цефпрозила из 20 пациентов у двоих развилась ААД. В группе, где детей лечили амоксициллин/клавуланатом (156,25 мг/5 мл), у 10 и в группе, принимающей амоксициллин/клавуланат (228,5 мг/5 мл), у 10 наблюдали признаки ААД. Два пациента из третьей группы (амоксициллин/клавуланат) были переведены в первую (цефпрозила) по причине отсутствия положительной динамики на третий день лечения и развития ААД. Полученные результаты исследования продемонстрировали, что лекарственный препарат «Префикс, 250 мг/5 мл», производства АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», в сравнении с суспензией амоксициллин/клавуланата в дозировке 156,25 мг/5 мл и 228,5 мг/5 мл, вызывает меньший риск развития ААД.

Таким образом, применение пероральных форм цефпрозила (Префикс) короткими курсами не оказывает выраженного воздействия на кишечный биоценоз, в том числе у педиатрических пациентов.

Безопасность применения цефпрозила (Префикс) – аспекты лекарственных поражений печени. Гепатотоксические реакции на лекарственные средства (ЛС) занимают важное место в структуре лекарственно обусловленной заболеваемости и смертности населения и являются основной причиной принятия регуляторных решений в отношении ЛС, включая их отзыв

с рынка. Острые лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызывать более 1200 ЛС, 200 из которых потенциально гепатотоксичны. Среди них ведущее место в качестве причин ЛПП принадлежит широко применяемым антибактериальным средствам, в том числе противотуберкулезным, амоксициллину/клавуланату и флуклоксациллину.

Большинство антибиотикоиндуцированных гепатотоксических реакций носят бессимптомный и транзиторный характер. Частота серьезных гепатотоксических реакций при применении антибактериальных средств в целом составляет меньше 5 на 100 000 назначений. Ряд АБП способны вызывать дозозависимые токсические поражения печени, которые могут возникать как на фоне приема высокой однократной дозы, так и высокой кумулятивной дозы, накапливающейся в организме при длительном применении препарата. Дозозависимые ЛПП наиболее часто наблюдались при внутривенном введении высоких доз тетрациклинов, особенно во время беременности или в послеродовом периоде, однако собственная гепатотоксичность в определенной степени характерна и для других групп АБП. Тем не менее, большинство ЛПП, развивающихся при применении антибактериальных средств, носят идиосинкратический характер. Считают, что в основе идиосинкратических реакций лежит генетическая предрасположенность, связанная с полиморфизмом множественных генов, регулирующих активность ферментов, участвующих в метаболизме и транспорте ЛС, наличием определенных антигенов класса HLA, гиперпродукцией цитокинов и мутаций митохондриальной ДНК.

Одним из главных механизмов развития ЛПП считается образование реактивных метаболитов ЛС, способных связываться с эндогенными макромолекулами и оказывать непосредственное токсическое или опосредованное

иммунологическое действие на печень. Это подтверждается результатами недавно проведенного в США исследования, в котором проанализирован риск гепатотоксичности при применении 207 наиболее часто назначаемых пероральных препаратов. Оказалось, что применение ЛС, которые более чем на 50% метаболизируются в печени, достоверно чаще ассоциируется с повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, печеночной недостаточностью, трансплантацией печени и летальными исходами, чем применение ЛС с менее интенсивным метаболизмом. Кроме того, есть данные о взаимосвязи между изоферментами цитохрома P450, принимающими участие в метаболизме ЛС, и развитием ЛПП. Последние чаще вызывают ЛС, подвергающиеся биотрансформации с участием CYP 2C9 и CYP 2C19, чем CYP3A и CYP2D6. Некоторые препараты могут изменять гепатотоксический потенциал других ЛС путем индукции или ингибирования ферментов цитохрома P450, что приводит к накоплению токсичных метаболитов. При применении комбинации двух гепатотоксических ЛС риск ЛПП может повышаться в 6 раз.

Пенициллины вызывают преимущественно гепатоцеллюлярные поражения печени, хотя при их применении описаны и случаи холестаза. Холестатический гепатит более характерен для полусинтетических антистафилококковых оксипенициллинов (флуклоксацилина, оксацилина и др.). Наиболее высоким потенциалом гепатотоксичности среди пенициллинов обладают амоксициллин/клавуланат и флуклоксациллин. Риск гепатотоксичности при применении амоксициллина/клавуланата в 5-9 раз превышает таковой для амоксициллина, с его применением связано 13-23% всех выявляемых антибиотикоиндуцированных поражений печени. В большом популяционном исследовании типа

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ПРЕФИКС

Международное непатентованное название
Цефпрозил

Наименование лекарственного препарата

Префикс 250 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Показания к применению

- инфекции верхних дыхательных путей: фарингит, тонзиллит, острый средний отит, острый синусит
- инфекции нижних дыхательных путей: бронхит и пневмония
- инфекции кожи и мягких тканей (осложненные и неосложненные), абсцесс, обычно требующий хирургического дренажа
- острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей, включая острый цистит

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

ПРЕФИКС показан для приема внутрь независимо от приема пищи. Продолжительность терапии во всех случаях определяется лечащим врачом. Не следует превышать рекомендуемые дозы. Максимально допустимая разовая доза ПРЕФИКС составляет 500 мг, суточная 1000 мг.

Взрослые и подростки старше 13 лет:

- при тонзиллите и фарингите назначают по 500 мг каждые 24 часа;
- при остром синусите – в зависимости от тяжести заболевания по 250 мг или 500 мг каждые 12 часов;
- при инфекциях нижних дыхательных путей – по 500 мг каждые 12 часов;
- при инфекциях кожи и мягких тканей – в зависимости от тяжести заболевания по 250 мг каждые 12 часов или 500 мг каждые 12-24 часа;
- при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей – по 500 мг каждые 24 часа.

Дети (в месяце – 12 лет):

- при остром среднем отите рекомендуемая терапевтическая доза составляет 15 мг/кг массы тела* каждые 12 часов.
- при тонзиллите и фарингите рекомендуемая терапевтическая доза составляет 7.5 мг/кг массы тела каждые 12 часов.

возраст годы	вес кг	разовая доза 7.5 мг/кг массы тела		продолжительность лечения
		в пересчете на мерные ложки	в пересчете на мл	
6 мес. – 1 год	7-9	—	—	10 дней **
2-6	11-21	0.5	2.5	
7-9	22-28	0.75	3.75	
10-11	31-35	1	5	
12	41	1.25	6.25	

- при остром синусите рекомендуемая терапевтическая доза составляет 7.5 - 15 мг/кг массы тела каждые 12 часов. Расчет разовой дозы препарата в мерных ложках и миллилитрах смотрите в таблицах, приведенных выше;
- при инфекциях кожи и мягких тканей рекомендуемая терапевтическая доза составляет 20 мг/кг массы тела каждые 24 часа.

возраст годы	вес кг	разовая доза 15 мг/кг массы тела		продолжительность лечения
		в пересчете на мерные ложки	в пересчете на мл	
2-3	11-14	1	5	10 дней
4-6	15-21	1.5	7.5	
7-8	22-26	2	10	
9-10	28-31	2.5	12.5	
11	35	3	15	

Противопоказания

- повышенная чувствительность к цефпрозилу или другим цефалоспорином
- кровотечения и заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, в т.ч. неспецифический язвенный колит
- фенилкетонурия (содержит аспартам)
- беременность, период лактации
- детский возраст до 6-ти месяцев

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования репродукции проводились на кроликах, мышах и крысах с дозами в 0,8 раза, 8,5 раза и 18,5 раза выше максимальной суточной дозы для человека (1000 мг) по сравнению с площадью поверхности тела (мг/м²). Не было доказательств вредного воздействия цефпрозила на плод. Поскольку отсутствуют четкие данные о безопасности применения цефпрозила в адекватных и хорошо контролируемых клинических исследованиях, рекомендуется использовать препарат только в случае, когда предполагаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Менее 0.3% введенной дозы выделяется с грудным молоком. Влияние на грудных детей не известно. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении цефпрозила кормящим матерям.

Нежелательные реакции

Часто (от ≥ 1/100 до <1/10): диарея, тошнота, колиты (включая псевдомембранозный колит), повышение уровня АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), сыпь, крапивница, лейкопения, эозинофилия, генитальный зуд и вагинит

Редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000): рвота и боли в животе, увеличение щелочной фосфатазы и билирубина, холестатическая желтуха, головкружение, повышенная активность, головная боль, нервозность, бессонница, сонливость, спутанность

сознания, увеличение содержания в крови азота мочевины, сывороточного креатинина, анафилаксия, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лихорадка, реакции по типу сывороточной болезни, апластическая анемия, гемолитическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, токсическая нефропатия.

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины второго поколения. Цефпрозил. Код АТХ J01DC10

Цефпрозил представляет собой полусинтетический цефалоспориновый антибиотик второго поколения. Цефпрозил подавляет синтез мукопептида в бактериальной клеточной стенке. Подавляет синтез бактериальной клеточной стенки путем связывания одного или более пенициллин-связывающих белков, которые в свою очередь ингибируют конечную транспептидацию синтеза пептидогликана в бактериальной клеточной стенке и таким образом ингибирует биосинтез клеточной стенки. В итоге бактерия растворяется в результате продолжающейся активности аутолитических ферментов клеточной стенки (аутолизина и муреин-гидролазы).

Цефпрозил активен *in vitro* в отношении широкого спектра грам-положительных и грам-отрицательных бактерий. Бактерицидное действие цефпрозила – результат подавления синтеза клеточной стенки. Доказана активность цефпрозила в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов как *in vitro*, так и при инфекциях: **Аэробные грам-положительные микроорганизмы:** *Staphylococcus aureus** (включая штаммы, продуцируемые β – лактамазу). *Цефпрозил неактивен в отношении метициллин-устойчивых стафилококков.

Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцируемые β – лактамазу), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включая штаммы, продуцируемые β – лактамазу). Цефпрозил неактивен в отношении *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Morgnella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* и *Serratia*, *Bacteroides fragillis*

Фармакокинетические свойства

После приема внутрь всасывается около 95% цефпрозила. Прием цефпрозила одновременно с пищей увеличивает время достижения максимальной плазменной концентрации (Tmax) от 0.25 до 0.75 ч, но не влияет на степень всасывания (площадь под кривой) или на максимальную плазменную концентрацию (Сmax) цефпрозила. Биодоступность цефпрозила не меняется после принятого антагониста через 5 минут.

Объем распределения около 0.23 л/кг. Около 36% цефпрозила связывается с белками плазмы и не зависит от концентрации в пределах от 2 мг/мл до 20 мг/мл. Данные о накоплении цефпрозила в плазме у пациентов с нормальной функцией почек после многократного приема в дозе до 1000 мг каждые 8 ч в течение 10 дней отсутствуют.

Установившийся объем распределения цефпрозила составляет 0.23 л/кг массы тела взрослого пациента с нормальной функцией почек. У взрослых пациентов с нормальной функцией почек период полураспада в плазме в среднем составляет 1 – 1.4 ч. Почечный клиренс препарата в среднем составляет 1.78 – 2.53 мл/мин на кг массы тела.

Цефпрозил выводится в основном с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Около 54 – 70% однократной дозы препарата выводится из организма в неизменном виде с мочой в течение 24 ч. У взрослых пациентов с нормальной функцией почек, принимающих однократную дозу цефпрозила 250 мг, 500 мг или 1 г, концентрация препарата в моче после первых 4 ч в среднем составляет 700, 1000 и 2900 мг/мл, соответственно.

У пациентов с нарушениями функции почек удлиняется период полураспада цефпрозила в плазме до 5.2 ч в зависимости от степени почечной дисфункции.

У пациентов с полным отсутствием почечной функции период полураспада цефпрозила в плазме достигает до 5.9 ч. Период полураспада укорачивается во время гемодиализа.

Направления выделения препарата у пациентов с явной почечной недостаточностью не определены.

У пациентов с нарушениями функции печени период полураспада увеличивается до 2ч. Амплитуда изменений не требует корректировки дозы для пациентов данной группы.

В грудном молоке после однократного применения 1 г цефпрозила определяется менее 0.3% принятой дозы.

Срок годности

2 года

Срок хранения после приготовления суспензии 14 дней.

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптеки

По рецепту



PK-PC-5№019734 от 10.06.2022 бессрочно

PK-PC-5№014200 от 25.01.2018 бессрочно

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz., www.nobel.kz

Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ! САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

«случай-контроль» в Великобритании скорректированное отношение шансов развития гепатотоксических реакций при применении амоксициллина/клавуланата (по сравнению с отсутствием антибактериальной терапии) составило 94,8 (95% ДИ 27,8-323,0). По оценке австрийских экспертов, частота гепатотоксических реакций амоксициллина/клавуланата составляет 17 на 100 000 назначений и превышает таковую для отозванного с рынка тровафлоксацина (5,6:100 000) и телитромицина (5,5:100 000), применение которого в связи с гепатотоксичностью ограничено регуляторными органами многих стран. Основными факторами риска развития ЛПП при лечении амоксициллином/клавуланатом являются возраст старше 65 лет, а также длительные и повторные курсы лечения. В случае сочетания обоих факторов риска частота острых ЛПП может достигать 1 на 1000 пациентов. Амоксициллин/клавуланат также лидирует среди антибиотиков по частоте госпитализаций, связанных с ЛПП. Желтуха при применении амоксициллина/клавуланата развивается с частотой 9,91 случая на 100 000 назначений. К факторам риска ее развития относятся женский пол и пожилой возраст.

Применение цефалоспоринов, за исключением цефтриаксона, вызывающего псевдолиаза, крайне редко ассоциируется с гепатотоксическими реакциями. Отдельные случаи острой печеночной недостаточности описаны при лечении цефтриаксоном, цефуроксимом, цефазолином, цефотаксимом, а также карбапенемами и азтреонамом. Риск развития ЛПП для препаратов, не метаболизирующихся в печени, низкий. При использовании 12 ЛС, не метаболизирующих-

ся в печени, включая антибиотики цефдинир, цефпрозил, цефалексин и цефуроксим, не было выявлено ни одного случая недостаточности или трансплантации печени, а также фатальных ЛПП. Следовательно, вероятность развития гепатотоксических реакций при применении пероральных форм цефпрозила (Префикс) короткими курсами является минимальной.

Хотя эффективность и безопасность являются важными компонентами удовлетворенности пациентов, важны и другие субъективные факторы, такие как вкус, режим дозирования и простота введения. Эти типы данных были собраны в ходе двух национальных опросов пациентов США (педиатрических и взрослых), которые были разработаны для оценки удовлетворенности пациентов различными широко используемыми антибиотиками. В опросах использовалась односторонняя анкета, которую заполняли пациенты (≥ 13 лет в одном исследовании и родители детей ≤ 12 лет в другом), которым был назначен один из следующих антибиотиков: амоксициллин/клавуланат; азитромицин; цефаклор; цефиксим; цефподоксим проксетил; цефпрозил; цефуроксима аксетил; кларитромицин или лоракарбеф. Участникам было предложено ответить на список вопросов о демографических данных пациента, назначении антибиотика, лечаемой инфекции, эффективности продукта (т. е. субъективной оценке улучшения состояния пациента), вкусе антибиотика, соблюдении режима лечения и нежелательных явлениях. Анализ результатов этих опросов, а также клинических исследований с участием более 4000 пациентов показал, что цефпрозил хорошо переносится как взрослыми, так и детьми.

Таким образом, данные многочисленных исследований указывают, что пероральный антибактериальный препарат цефалоспоринов II поколения цефпрозил (Префикс) удовлетворяет основным требованиям к антибактериальным препаратам для лечения ИНДП за счет:

- высокой активности в отношении большинства актуальных грамположительных и грамотрицательных возбудителей;
- устойчивости к действию подавляющего числа β -лактамаз;
- создания высоких и длительно сохраняющихся терапевтических концентраций в тканях и жидкостях организма;
- оптимального режима дозирования и возможности выбора схемы терапии;
- высокого профиля безопасности и комфорта;
- хорошей приверженности пациентов к проводимому лечению.

Цефпрозил (Префикс) имеет благоприятный профиль безопасности и высокоэффективен в терапии инфекций нижних дыхательных путей при отсутствии противопоказаний и расхождений с утвержденными клиническими рекомендациями. При этом следует учитывать снижение чувствительности основных возбудителей внебольничных пневмоний к большинству традиционных препаратов для эмпирической терапии, высокую частоту гиперчувствительности к пенициллину и выделения пенициллинорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, повышении роли *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhali*, что обосновывает целесообразность использования цефпрозила как в монотерапии перорально при нетяжелых инфекциях, так и в схемах ступенчатой терапии при среднетяжелых пневмониях.

Человек и Лекарство – Казахстан

2023

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

3-4 марта	IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ»	Гастроэнтерология, гепатология, терапия
апрель–май	XVI РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
31 мая	III РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПСИХИАТРИЯ И НЕВРОЛОГИЯ»	психиатрия, неврология
30 июня	II РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД»	педиатрия, неврология, гематология
август	VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «АКАДЕМИЯ ФАРМАЦЕВТА»	
6-7 сентября Алматы	XVI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН»	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
8 ноября Шымкент 10 ноября Караганда	V РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС «РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»	терапия, пульмонология, аллергология
22 ноября Шымкент 24 ноября Караганда	V КОНГРЕСС «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ»	терапия, гастроэнтерология, эндокринология, кардиология

doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146

Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений

И.Н. Редькина¹, Л.А. Суплотова¹, М.И. Бессонова²,¹Тюменский государственный медицинский университет²Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Коронавирусная инфекция стала одним из самых больших потрясений современности. Коронавирусы – это вирусы с положительной цепью РНК, чаще всего поражающие дыхательные пути. Вирус проникает в человеческие альвеолярные клетки типа II с помощью рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (АПФ2). SARS-CoV использует специфические факторы клеток-хозяев на протяжении всего своего инфекционного цикла. Вирус реплицируется внутри клеток, отвлекая собственные клеточные механизмы организма, и связывает вирион с рецептором АПФ2. Количество переболевших COVID-19 насчитывает более 100 млн человек. Многие выздоровевшие отмечают сохранение симптомов в течение нескольких месяцев после острого заболевания. Чаще всего пациенты жалуются на одышку, усталость, общую слабость, боли за грудиной, учащенное сердцебиение. Современные исследования наглядно продемонстрировали влияние COVID-19 на метаболические нарушения, развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и летальность. В настоящее время получены достоверные данные, что при COVID-19 формируется очаг воспаления в стенке миокарда. Его патогенез полностью не выяснен. Согласно двум основным теориям, в повреждении миокарда играет важную роль АПФ2, а также гипериммунный ответ, который самостоятельно может привести к развитию миокардита. Частота и прогностическое влияние миокардита, вызванного COVID-19, неизвестны. В данной статье был проведен анализ актуальных литературных данных об эпидемиологии, патогенезе и клинических проявлениях постковидного синдрома, в частности подострого COVID-19, в фокусе кардиоваскулярных нарушений. Поиск актуальной литературы осуществлялся на базе Web of Science, PubMed по ключевым словам: long COVID-19, cardiovascular diseases, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2. В анализ включались систематические обзоры, метаанализы, клинические исследования, обзоры литературы, опубликованные за последние два года.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, миокардит, SARS-CoV-2, постковидный синдром, кардиоваскулярные заболевания, воспаление.

Для цитирования: Редькина И.Н., Суплотова Л.А., Бессонова М.И. Постковидный синдром с позиции кардиоваскулярных нарушений. Медицинский совет. 2022;16(18):141–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postcovid syndrome, cardiovascular disorders

Irina N. Redkina¹, <https://orcid.org/0000-0003-0466-7059>, irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-9253-8075>, suplotovala@mail.ru

Marina I. Bessonova², <https://orcid.org/0000-0002-2686-3715>, marina_besson@mail.ru

¹Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

²Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

Coronavirus infection has become one of the biggest shocks of our time. Coronaviruses are viruses with a positive RNA chain, most often affecting the respiratory tract. The virus penetrates into human type II alveolar cells using receptors for angiotensin converting enzyme 2 (APF2). SARS-CoV uses specific host cell factors throughout its infection cycle. The virus replicates inside cells, distracting the body's own cellular mechanisms, and binds the virion to the APF2 receptor. The number of COVID-19 patients is more than 100 million people. Many recovered people note the persistence of symptoms for several months after an acute illness. Most often, patients complain of shortness of breath, fatigue, general weakness, pain behind the sternum, palpitations. Many studies have clearly demonstrated the effect of COVID-19 on metabolic disorders, the development and progression of cardiovascular diseases and mortality. The studies have shown that inflammation is formed in the myocardium. Its pathogenesis is not fully elucidated. According to two main theories, APF2 plays an important role in myocardial damage, as well as a hyperimmune response, which can independently lead to myocarditis. The frequency and prognostic effect of COVID-19 myocarditis are unknown. This article analyzes the current literature data on the epidemiology, pathogenesis and clinical manifestations of postcovid syndrome, in particular subacute COVID-19 in the focus of cardiovascular disorders.

The search for relevant literature was carried out on the basis of Web of Science, PubMed, by keywords: long COVID-19, cardiovascular diseases, postacute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2. The analysis included systematic reviews, meta-analyses, clinical studies, literature reviews published over the past 2 years.

Keywords: COVID-19, myocarditis, SARS-CoV-2, long COVID-19, cardiovascular diseases, inflammation

For citation: Redkina I.N., Suplotova L.A., Bessonova M.I. Postcovid syndrome, cardiovascular disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(18):141–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-18-141-146>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflict of interest

Введение

Для описания сохраняющейся симптоматики после перенесенной острой коронавирусной инфекции используют термин «постковидный синдром» (МКБ-10 – U09.9 – состояние после COVID-19¹), в зарубежной литературе используется понятие «лонг-ковид» [1]. Общепринятого определения не существует. Постковидный синдром обычно определяют как состояние, характеризующееся сохранением симптомов и жалоб более 3 мес. после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, продолжительностью не менее 2 мес. и не являющееся следствием другой болезни. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)² 30 октября 2020 г. впервые предложило следующие формы COVID-19 в зависимости от продолжительности симптомов: острый COVID-19 – до 4 нед., продолжающийся симптоматический COVID-19 (4–12 нед.) и постковидный синдром более 12 нед. [2]. В иностранных источниках также используются следующие термины для описания продолжающегося COVID-19: подострый COVID-19 [3], осложненный подострый COVID-19 [3] и длительный COVID-19 [4]. Длительный COVID-19 – это перемежающееся состояние, характеризующееся разнообразным спектром симптомов, охватывающих множество систем органов [4].

Эпидемиология, клиническая характеристика

Сообщаемая распространенность лонг-COVID сильно варьирует в разных странах: в России 12,5–55 % [2], США 16–53 % [5, 6],

Великобритании 1,6–71 %, [7, 8], Китае 49–76 % [9, 10], Германии 35–77 % [11]. Показатели распространенности постковидного синдрома зависят от временных рамок, в которых его определяют [12]. Также на распространенность влиял дизайн исследования – проспективные исследования, как правило, демонстрируют большую распространенность в сравнении с ретроспективным анализом [13].

В настоящее время проводится несколько проспективных исследований пациентов, перенесших SARS-CoV-2-инфекцию. Исследование С. Huang показало в постковидном периоде высокую частоту жалоб на слабость и утомляемость (63 %), одышку и чувство нехватки воздуха (26 %), а также кардиалгию и тахикардию (до 9 %) [9, 10].

Исследовательская группа из Великобритании [14] провела наблюдение 1 077 пациентов, госпитализированных по поводу SARS-CoV-2. В среднем через 5 мес. после выписки 48 % сообщили о постоянной усталости, 41 % – об одышке, до 28 % – о болях в груди и учащенном сердцебиении. Кардиалгия и тахикардия имели стойкий характер и сохранялись через 12 мес. от начала заболевания.

К более редким симптомам постковидного синдрома относились: нарушение сна (26 %), депрессия и тревожное расстройство (23 %), выпадение волос (22 %), аносмия (11 %), суставная боль (9 %), снижение аппетита (8 %), потеря и изменение вкуса (7 %), головокружение (6 %), диарея и рвота (5 %), боль в горле (4 %), сыпь на коже (3 %), головная боль (2 %), боль в мышцах (2 %) [9].

Х. Wu et al. показали взаимосвязь между тяжестью острого заболевания, сопутствующими заболеваниями и стойкостью симптомов в постковидном периоде [15].

Эксперты отметили сходство симптомов при SARS-CoV-2 с симптомами вирусов гриппа, Эпштейна–Барр, герпеса и вируса Эбола [16–20].

Вопреки распространенности, факторы риска продолжающегося COVID-19³ довольно постоянны: возраст, женский пол, ожирение, бронхиальная астма, плохое общее состояние здоровья, психиатрические заболевания, неудовлетворительные социально-демографические условия [21, 22]. В частности, обращает на себя внимание влияние ожирения и низкой физической активности [23]. По оценкам экспертов ВОЗ, на 2016 г. около 23,1 % населения в возрасте старше 18 лет страдает ожирением [24]. В РФ распространенность ожирения и избыточной массы тела среди взрослого населения составляет от 20,5 до 54 % [24].

В США более 50 % населения имеют избыточную массу тела или ожирение, в Германии – около 50 %, в Великобритании 68 % мужчин и 60 % женщин старше 16 лет имеют лишний вес, в Китае – 15 %, в Японии – около 16 % [22, 25].

Между тем воспаление и эндотелиальная дисфункция ассоциированы с ожирением и другими кардиометаболическими факторами риска [26–28]. Эти факторы уменьшают кардиометаболический резерв и переносимость физической нагрузки. Глубокую взаимосвязь между ожирением и лонг-COVID продемонстрировали

¹ ICD-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

² National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK. 2020. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng188.

³ Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 11 July 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021>.

многочисленные исследования [13, 29, 30].

Около 35 % пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, имеют в анамнезе хронические сердечно-сосудистые заболевания [31–33]. Тромбоэмболия, септический шок, высокая госпитальная смертность ассоциированы с кардиологической патологией [34, 35]. В подостром периоде COVID-19 пациенты с сердечной недостаточностью имеют в четыре раза большую вероятность декомпенсации и смертности [36]. Повышенная частота обострений сердечной недостаточности может наблюдаться даже спустя 30 дней после заражения SARS-CoV-2 [37].

Проведенное в Великобритании исследование 47 780 госпитализированных пациентов с COVID-19 продемонстрировало, что диагноз «COVID-19» был связан с трехкратным увеличением риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 4 мес. с момента начала заболевания в сравнении с группой контроля. Повышенный риск был актуален и для молодой, и более старшей возрастной группы пациентов [38].

Исследование Франкфуртской университетской больницы показало, что у 78 % выживших после COVID-19 были изменения сердечно-сосудистой системы, а у 60 % из них все еще наблюдались признаки стойкого воспаления миокарда более чем через два месяца после выздоровления [39]. Результаты исследования дают основания предполагать, что развитие долгосрочных последствий, таких как аритмия и сердечная недостаточность, также вероятно у практически здоровых людей [40].

Влияние SARS-COV-2 на миокард

Повреждение миокарда имеет прямой и опосредованный механизм. Прямое повреждение через вирусную инфекцию было продемонстрировано в исследовании S. Fox [41]. По данным аутопсии вирус SARS-CoV-2 выявлен в ткани миокарда у 62,5 % пациентов [42].

D. Lindner et al. [43] продемонстрировали присутствие вирусных частиц SARS-CoV-2 в сердцах 59 % последовательных вскрытий; вирусная нагрузка была клинически значимой у 41 %. Следует отметить, что вирусные частицы были выделены не внутри кардиомиоцитов, а скорее в интерстициальных клетках, включая перициты и макрофаги.

C. Basso et al. [44] по результатам 21 аутопсии определили миокардит (рассматриваемый как лимфоцитарная инфильтрация и некроз миоцитов) в 14 % случаев, интерстициальную инфильтрацию макрофагами – в 86 %, а перикардит и повреждение правого желудочка – в 19 % соответственно. По данным M. Halushka, R. Vander Heide (аутопсия – 277 пациентов), лимфоцитарный миокардит был зарегистрирован у 7,2 % больных, однако только в 1,4 % случаев соответствовал гистологическим критериям миокардита [45]. Таким образом, вирусный миокардит, вероятно, имеет неосновную роль в патогенезе при SARS-CoV-2-инфекции.

Косвенное повреждение миокарда реализуется посредством воспалительной реакции и изменения белкового состава клеток [46]. Выздоровевшие пациенты имеют долгосрочные кардиометаболические нарушения, схожие с последствиями атипичной пневмонии [47]. Повреждению миокарда при SARS-CoV2 способствуют: снижение сердечного резерва, использование кортикостероидов и нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Высокая экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 у пациентов с COVID-19 приводит к гиперактивации РААС с последующим нарушением регуляции электролитов и гомеостаза жидкости [48]. Таким образом, чрезмерная вазоконстрикция и ускорение кровотока увеличивают риск тромбоза и гипертензии [49]. Кроме того, высокое кровяное давление увеличивает постнагрузку на сердце и впоследствии вызывает

органические патологические изменения, такие как дилатация сердца, миокардиальный фиброз или рубцевание [50]. Такая вирусная кардиомиопатия в дальнейшем может приводить к неблагоприятному ремоделированию желудочков и аритмиям [51].

J. Radin et al. показали, что у пациентов с COVID-19 была диагностирована длительная тахикардия, которая продолжалась в среднем 79 дней после появления симптомов. 13,7 % пациентов не возвращались к исходному уровню ЧСС в покое до истечения 133 дней от дебюта заболевания. Кроме того, у госпитализированных пациентов в три раза выше риск тяжелых последствий, таких как сердечная недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда и инсульт в сравнении с группой контроля [52, 53].

Микроциркуляторные изменения при SARS-COV-2

Повышение уровня сердечного тропонина у пациентов с COVID-19 может быть свидетельством некроза и/или ишемии миокарда [54]. M. Vois et al. предположили развитие микротромбоза вследствие COVID-19. Было обнаружено, что посмертные фибриновые микротромбы встречались чаще (80 %), чем острый ишемический инсульт (13 %) и миокардит (33 %), что указывает на основную роль тромбоза в повреждении миокарда [55]. S. Fox, R. Vander Heide предположили, что гипоксия и повреждение микрососудов легких могут привести к стрессу правых отделов сердца и некрозу кардиомиоцитов, что усиливает развитие эндотелиита, связанных с ним микротромбов и изменение уровня ренин-ангиотензинового фермента, повреждение микрососудистого русла. Повышенный уровень интерлейкинов-1 (IL), IL-16, IL-17, IL-22, γ -интерферон (IFN), фактор некроза опухоли α (TNF) также способствуют повреждению миокарда, вызывая эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, активацию тромбоцитов [41]. Исследование, проведенное в китайском

Ухане, продемонстрировало ухудшение состояния пациентов при повышении IL-6 [56, 57]. Это впоследствии приводило к развитию осложнений, в т.ч. миокардита [58].

Гиперкоагуляция при COVID-19 реализуется за счет повышения уровня D-димера, фибриногена, продуктов распада фибрина и фактора фон Виллебранда. Данные изменения напрямую влияют на тяжесть заболевания, риск тромбозов и являются отражением эндотелиальной дисфункции. Выделяют несколько причин развития эндотелиальной дисфункции: в первую очередь это прямое повреждение вируса SARS-CoV-2 за счет непосредственного проникновения в эндотелиальные клетки. Z. Varga [14] продемонстрировал наличие фрагментов вируса SARS-CoV-2 и апоптотических телец в эндотелии микрососудов миокарда, легких, печени, тонкого кишечника и почек.

Цитокиновый шторм и иммуноопосредованное повреждение клеток являются следующим этапом в формировании эндотелиальной дисфункции. Цитокины и белковые провоспалительные медиаторы играют ключевую роль в нарушении функции эндотелия [59]. По данным современных исследований, повышение содержания провоспалительных цитокинов у больных COVID-19 напрямую взаимосвязано с увеличением уровней маркеров васкулита и маркеров ремоделирования сосудов [59, 60].

Хронический постковидный синдром

Механизмы стойкого повреждения сердца после острого заболевания все еще плохо изучены. Одним из возможных объяснений является хроническая воспалительная реакция, вызванная стойкими вирусными резервуарами в сердце после острой инфекции. Развитию хронического процесса способствует ожирение. Периваскулярная жировая ткань стимулирует выработку адипокинов, таких как моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, которые приводят к формированию воспалительной реакции [61]. За счет активации нормальных Т-клеток увеличивается секреция хемокинов, которые усугубляют эндотелиальную дисфункцию через разобщение эндотелиальной синтетазы и выработки активных форм кислорода. Непреднамеренным последствием таких процессов может быть скрытое повреждение тканей, за которым следует хронический фиброз миокарда, приводящий к нарушению податливости желудочков, нарушению перфузии миокарда, повышению жесткости миокарда, снижению сократительной способности и развитию потенциальной аритмии [62].

Вторым механизмом отсроченного повреждения является аутоиммунная реакция на сердечные антигены посредством молекулярной мимикрии [63]. Высокопроизводительный анализ протеома, по

данным исследования A. Richter et al. [64, 65], выявил ряд аутоантител к гуморальным и тканевым антигенам у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Ряд продольных цитокиновых и протеомных исследований выявил повышенную экспрессию протромботических факторов (фактор VIII, протромбин, ингибитор активатора плазминогена 1) после острой инфекции [66–68]. Это согласуется с растущими сообщениями об отсроченных эмболических осложнениях [69, 70]. Ожидается, что высокая распространенность тромбоза легочных сосудов (5–30 %), особенно у госпитализированных пациентов, также повысит будущий риск хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [66, 69, 70].

Заключение

Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистой патологией после перенесенной коронавирусной инфекции остается актуальной задачей и имеет большое экономическое и социальное значение. Понимание механизмов развития постковидного синдрома, факторов риска, своевременная диагностика клинических проявлений способствуют формированию оперативной и рациональной медико-социальной помощи переболевшим COVID-19 и помогают избежать тяжелых кардиологических последствий в будущем у данных пациентов.

Список литературы:

1. Fogarty H., Townsend L., Morrish H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546–2553. <https://doi.org/10.1111/jth.15490>.
2. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины.* 2021;14(6):94–104. <https://doi.org/10.20969/VSKM>. Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasilieva A.G., Fatykhov R.G. Postcovid syndrome: multisystem deficits. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny.* 2021;14(6):94–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.20969/VSKM>.
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
4. Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F., Gieselmann L., Gruell H. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
5. Hirschtick J.L., Titus A.R., Slocum E., Power L.E., Hirschtick R.E., Elliott M.R. et al. Population-based estimates of post-acute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection (PASC) prevalence and characteristics. *Clin Infect Dis.* 2021;73:2055–2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc8240848>.
6. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J., McDonald D., Magedson A., Wolf C.R. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>.
7. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., Riley S., Darzi A., Cooke G, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021.06.28.21259452. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>

8. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., Graham M.S., Penfold R.S., Bowyer R.C. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27:626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
9. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., Gu X. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32656-8).
10. Huang L., Yao Q., Gu X., Wang Q., Ren L., Wang Y. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398:747–758. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01755-4).
11. Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T., Simon J., Kirchner M., Lim A. et al. Persistent symptoms in adult patients one year after COVID-19: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2022;74(7):1191–1198. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab611>.
12. Mahmud R., Rahman M.M., Rassel M.A., Monayem F.B., Sayeed S.J.B., Islam M.S. et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: a prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLoS ONE.* 2021;16:e0249644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249644>.
13. Thompson E.J., Williams D.M., Walker A.J., Mitchell R.E., Niedzwiedz C.L., Yang T.C. et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv.* 2021.06.24.21259277. <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>
14. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M. et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:1275–1287. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
15. Wu X., Liu X., Zhou Y., Yu H., Li R., Zhan Q. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Resp Med.* 2021;9:747–754. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00174-0).
16. Lyons D., Frampton M., Naqvi S., Donohoe D., Adams G., Glynn K. Fallout from the COVID-19 pandemic – should we prepare for a tsunami of post viral depression? *Ir J Psychol Med.* 2020;37:295–300. <https://doi.org/10.1017/ipm.2020.40>.
17. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue Biomed Health Behav.* 2020;8:61–69. Available at: <https://www.tandfonline.com/action/showCitFormats?doi=10.1080/21641846.2020.1778227>.
18. Hotchin N., Read R., Smith D., Crawford D. Active Epstein-Barr virus infection in post-viral fatigue syndrome. *J Infect.* 1989;18:143–150. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
19. Bond P. A role for herpes simplex virus in the aetiology of chronic fatigue syndrome and related disorders. *Med Hypotheses.* 1993;40:301–308. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(93\)90010-n](https://doi.org/10.1016/0306-9877(93)90010-n).
20. Carod-Artal F.J. Post-Ebolavirus disease syndrome: what do we know? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13:1185–1187. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1079128>.
21. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038–3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
22. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature.* 2020;586:170. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02796-2>.
23. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet.* 2020;396(10255):874. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32000-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32000-6).
24. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета. *Международный эндокринологический журнал.* 2013;(2):19–24. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35699>. Butrova S.A. From the obesity epidemic to the diabetes epidemic. *International Journal of Endocrinology.* 2013;(2):19–24. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35699>.
25. Лескова И.В., Ершова Е.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. *Ожирение и метаболизм.* 2019;16(1):20–26. <https://doi.org/10.14341/omet9988>. Leskova I.V., Ershova E.V. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. *Obesity and Metabolism.* 2019;16(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet9988>.
26. Grosso G. Obesity during COVID-19: an underrated pandemic? *EClinicalMedicine.* 2021;39:101062. Available at: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(21\)00342-4.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(21)00342-4.pdf).
27. Ritchie S., Connell J. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17:319–326. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2006.07.005>.
28. Petrey A.C., Qeadan F., Middleton E.A., Pinchuk I.V., Campbell R.A., Beswick E.J. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):55–66. <https://doi.org/10.1002/jlb.3cova0820-410rrr>.
29. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089–1098. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
30. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:533–534. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
31. Drake T.M., Riad A.M., Fairfield C.J., Egan C., Knight S.R., Pius R. et al. Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, multicentre cohort study. *Lancet.* 2021;398:223–237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00799-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00799-6).
32. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).
33. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F., Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157–1172. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac031>.
34. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L., Cani D.S., Di Pasquale M., Tomasoni D. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1821–1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>.
35. Hu Z., Li S., Song X. Cytokine storm with rapidly elevated interleukin-6 indicates sudden death in patients with critical COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;58:30–31. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.08.001>.
36. Chatrath N., Kaza N., Pabari P.A., Fox K., Mayet J., Barton C. et al. The effect of con-comitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:4443–4447. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13059>.
37. Alvarez-Garcia J., Lee S., Gupta A., Cagliostro M., Joshi A.A., Rivas-Lasarte M. et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2334–2348. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>.

38. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>.
39. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265–1273. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
40. Kopanczyk R., Kumar N., Papadimos T. Post-Acute COVID-19 Syndrome for Anesthesiologists: A Narrative Review and a Pragmatic Approach to Clinical Care. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;36(8):2727–2737. <http://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.09.051>.
41. Fox S.E., Vander Heide R.S. COVID-19: the heart of the matter—pathological changes and a proposed mechanism. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021;26:217–224. <https://doi.org/10.1177/1074248421995356>.
42. Lindner D., Fitzek A., Brauningner H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;(5):1281–1285. Available at: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-03183-z>.
43. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H., Aleshcheva G., Edler C., Meissner K. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
44. Basso C., Leone O., Rizzo S., De Gaspari M., van der Wal A.C., Aubry M.C. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827–3835. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
45. Halushka M.K., Vander Heide R.S. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol*. 2021;50:107300. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>.
46. Siripanthong B., Nazarian S., Muser D., Deo R., Santangeli P., Khanji M.Y. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17:1463–1471. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
47. Wu Q., Zhou L., Sun X., Yan Z., Hu C., Wu J. et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-09536-z>.
48. Fried J.A., Ramasubbu K., Bhatt R., Topkara V.K., Clerkin K.J., Horn E. et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1930–1936. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>.
49. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K., Mbanjo I.M., Miao V.N., Tzouanas C.N. et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020;181:1016–1035.e19. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
50. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., Troxel A.B., Iturrate E., Johnson S.B. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441–2448. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Редькина Ирина Николаевна, эндокринолог, аспирант кафедры терапии института непрерывного профессионального развития с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; irina.redk@mail.ru

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии института непрерывного профессионального развития с курсом эндокринологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; suplotoval@mail.ru

Бессонова Марина Игоревна, заслуженный врач РФ, директор Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; 625026, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; marina_besson@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Redkina, Endocrinologist, Graduate Student of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; irina.redk@mail.ru

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course of Therapy Postgraduate Education Department, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; suplotoval@mail.ru

Marina I. Bessonova, Director of the Tyumen Cardiology Research Center, Honored Doctor of the Russian Federation, Tyumen Cardiology Research Center; 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia; marina_besson@mail.ru

Предикторы тяжести течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией



С.Л. Касенова, Р.Т. Куанышбекова, А.Б. Саменбаева,
Н.С. Ахтаева, Е.В. Филипенко, А.Б. Мухаметкалиева
НИИ кардиологии и внутренних болезней, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы
(Казахстан)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. По данным глобального исследования GOLD, среди лиц старше 40 лет ХОБЛ встречается в 10,1±4,8% случаев, в том числе среди мужчин – 11,8±7,9%, а женщин – 8,5±5,8% [1, 2].

Распространенность ХОБЛ широко варьируется в разных странах. Так, в Африке средняя распространенность ХОБЛ составляет 13,4%, в странах Латинской Америки – 9,3%, в Соединенных Штатах в 2016 году варьировала в различных штатах от 3,8% до 12,0%, в Корее с 2010 по 2012 год – 13,7%, в Китае – 13,6%, в Португалии – 14,2% [3]. В 12 регионах Российской Федерации, согласно данным популяционного эпидемиологического исследования в рамках программы GARD, распространенность ХОБЛ по данным спирометрии в общей популяции составила 15,3%, а среди лиц с респираторными симптомами – 21,8% [2].

В Республике Казахстан заболеваемость ХОБЛ сохраняется в пределах 360-500 человек на 100 тыс. населения старше 18 лет. В Павлодарской области обследование пациентов с использованием опросника GOLD выявило, что 13,8% опрошенных предположительно имели диагноз ХОБЛ. Отмечалось увеличение частоты ХОБЛ в старшей возрастной группе: 50-59 лет – 8%, 60-69 лет – 27,8%. Среди пожилого населения Туркестанской области в возрасте старше 65 лет встречаемость ХОБЛ составила 25,8% от общего числа опрошенных респондентов [3]. По данным исследования CORE, проведенного проф. Д.С. Нугмановой, распространенность «ранее диагностированной» ХОБЛ составила 13,8 на

1000 человек в Казахстане, но распространенность ХОБЛ, диагностированной с помощью массового проведения спирометрии среди населения, была значительно выше – 66,7 на 1000 человек [4].

Известно, что прогноз течения ХОБЛ во многом зависит от наличия факторов риска. Основным из них является **курение**, как активное, так и пассивное [1, 5]. В группе курящих ХОБЛ встречается гораздо чаще, чем у тех, кто не был подвержен табакокурению [3]. Подсчитано, что курение снижает ожидаемую продолжительность жизни на 10 лет и является наиболее распространенной предотвратимой причиной смертности в мире. Установлено, что смертность от ХОБЛ у курильщиков встречается в 10 раз чаще, чем у некурящих.

Фактором риска развития ХОБЛ является также **возраст** старше 40 лет, когда происходит физиологическое снижение функции дыхания в связи со старением [3]. **Профессиональные факторы**, равно как и курение, удваивают риск развития ХОБЛ [6, 7].

Другой стороной проблемы является то, что ХОБЛ чаще болеют люди, имеющие заболевания, соответствующие возрасту, которые оказывают существенное влияние на течение ХОБЛ, а их симптомы утяжеляют ведение и лечение ХОБЛ. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями у паци-

ентов с ХОБЛ определяются сердечно-сосудистые, метаболические болезни, остеопороз, депрессия, рак легких и др. [8, 9, 10].

Приведенный выше анализ литературных данных показал важность изучения прогностических маркеров оценки тяжести ХОБЛ.

В связи с этим, **целью нашего исследования**, проведенного в рамках гранта «Разработка инновационных и высокоэффективных технологий, направленных на снижение риска преждевременной смертности от болезней системы кровообращения, хронических респираторных заболеваний и диабета», явилась оценка предикторов тяжести течения ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 66 пациентов ХОБЛ, проходивших в 2021-2022 гг. лечение и обследование в клинике НИИ кардиологии и внутренних болезней г. Алматы (Казахстан) в отделении терапии № 2. Из них 77,27% (51) составили мужчины, а 22,73% (15) – женщины. Диагноз и степень тяжести ХОБЛ устанавливали в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD) 2022 г. (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Диагнозы артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) соответствовали критериям нозологии, согласно ре-

комендациям Европейского общества кардиологов (2018 г.).

Всем больным было проведено клиническое обследование, включавшее оценку жалоб, данных анамнеза, осмотра. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) пациента по стандартной формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост (м)². Показатель сатурации кислорода SpO₂ в % оценивали по данным пульсоксиметрии. Степень выраженности одышки определяли по шкале mMRC в баллах от 0 до 4. Кроме того, проводилось лабораторное исследование анализов крови и мокроты. Функциональная диагностика включала проведение спирографии с бронхолитической пробой на аппарате BTL-08 Spiro Pro, электрокардиографии, эхокардиографии, а при необходимости выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки, суточное мониторирование артериального давления.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программного обеспечения SPSS 13 (IBM, США). Использован корреляционный анализ для двух переменных с расчетом коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена. Статистически значимыми считались взаимосвязь данных при p < 0,05.

Результаты исследований

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице.

Средний возраст обследованных пациентов ХОБЛ составил 62,88±1,39 лет. Стаж курения у пациентов составил 32,94±1,93 лет, ИМТ 25,06±0,8 кг/м²; SpO₂ 90,73±0,54%.

У обследованных пациентов сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия – 65,2% (АГ), ишемическая болезнь сердца – 33,3 % (ИБС), сахарный диабет – 16,7% (СД) (рис. 1).

Кроме того, было проведено изучение корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями (рис. 2). В результате данных исследований была установлена выраженная корреляция

Таблица. Клиническая характеристика обследованных больных ХОБЛ

Показатель	M ± m
Возраст, лет	62,88 ± 1,39
Мужчин = 51, %	77,27
Женщин = 15, %	22,73
Стаж курения, лет	32,94 ± 1,93
ИМТ, кг/м ²	25,06 ± 0,8
SpO ₂ , %	90,73 ± 0,54
Артериальная гипертензия, %	65,2
Ишемическая болезнь сердца, %	33,3
Сахарный диабет, %	16,7
ОФВ ₁ , %	44,1



Рисунок 1. Сопутствующие заболевания у пациентов с ХОБЛ



Рисунок 2. Корреляционные взаимосвязи

между длительностью курения и возрастом пациента ХОБЛ r=0,484 (p < 0,0001), длительностью курения и АГ r=0,315 (p = 0,029), возрастом и АГ r=0,364 (p=0,003), возрастом и ИБС r=0,342(p = 0,005), ИМТ и АГ r=0,356 (p < 0,001), ИМТ и СД r=0,314 (p = 0,01), ИМТ и ИБС r=0,541 (p < 0,001).

Таким образом, проведенные нами исследования выявили

в группе обследованных больных с ХОБЛ преобладание мужчин (77,27%), с длительным стажем курения (32,94 ± 1,93 лет), сниженной сатурацией (90,73 ± 0,54%), наличием сопутствующих заболеваний, таких как АГ (65,2%), ИБС (33,3%), СД (16,7%), сниженным значением показателя ОФВ₁ у 44,1% обследованных пациентов.

Обсуждение

Выявление предикторов тяжести течения ХОБЛ имеет важное значение для оценки состояния и качества жизни пациента. Актуальность этой темы подтверждается многочисленными исследованиями, проводимыми в этом направлении [11, 12].

Одним из ключевых предикторов тяжести ХОБЛ является **возраст** пациента старше 60 лет [2]. Другим маркером будущих обострений, неблагоприятного прогноза и причиной инвалидизации при ХОБЛ является **одышка**. Тяжесть одышки, оцениваемая по модифицированному вопроснику Британского медицинского совета mMRC (modified British Medical Research Council) или CAT (COPD Assessment Test) позволяет предсказывать такие важные клинические исходы, как риск смерти и повторных госпитализаций [8, 9, 10].

Периоды острого ухудшения заболевания в виде усиления одышки, кашля с выделением мокроты свидетельствуют о развитии обострения ХОБЛ [13]. Частые обострения (2 и более в год) свидетельствуют о тяжести состояния пациента [14]. Поэтому **частота обострений ХОБЛ за предыдущий год** также является предиктором тяжести течения заболевания [14, 15, 16]. Развитие обострения требует пересмотра получаемой пациентом базисной терапии (бронхолитики короткого действия и комбинированная терапия фиксированным сочетанием бронхолитиков различного механизма действия), дополнения ее системными глюкокортикостероидами, антибиотиками и госпитализации [8, 9, 10]. Пациентам с тяжелыми обострениями лечение направлено на купирование дыхательной недостаточности [17, 18].

Функциональным маркером прогрессирующего течения ХОБЛ является снижение постбронходилатационного показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – **ОФВ₁**, свидетельствующего об увеличении риска обострений, госпитализаций и смерти. Так, в

исследовании А. Ries и соавт. показано, что повышение ОФВ₁ на каждые 100 мл приводило к относительному снижению риска летального исхода на 16% [2].

Прогрессирующее течение ХОБЛ зависит не только от нарушений респираторной функции, но и от **сопутствующих заболеваний**. Коморбидные состояния значительно изменяют клиническую картину и прогноз ХОБЛ. Более половины больных с ХОБЛ имеют два и более коморбидных заболевания, в первую очередь это сердечно-сосудистые болезни [19, 20, 21]. Так, в работе Г.Л. Игнатовой и В.Н. Антонова [22] установлено, что значение индексов тяжести ХОБЛ повышается при наличии болезней сердца, а ИБС диагностируется более чем у одной трети пациентов с ХОБЛ.

Сочетание ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний связано не только с возрастом, но и схожими механизмами развития болезней, включающих повреждение эндотелия, системное воспаление, нарушение газообмена и др. [23]. В работе Г.Л. Игнатовой и В.Н. Антонова [22] было определено, что у 36 больных с сочетанным течением ХОБЛ и ИБС уровни показателей системного воспаления – С-реактивного белка, фибриногена и прокальцитонина, были более выражены, чем у 36 пациентов с изолированной ХОБЛ. А ведущий клинический симптом ХОБЛ – одышка у больных с сочетанной патологией зависит не только от степени бронхиальной обструкции, но и от проявлений сердечной недостаточности.

Другим частым заболеванием сердечно-сосудистой системы, имеющим важное значение для прогноза ХОБЛ, является артериальная гипертензия [8, 9, 10, 19]. Диастолическая дисфункция, наблюдаемая при АГ, может быть связана с ограничениями физической нагрузки, отмечаемой при ХОБЛ, и диктует необходимость контроля уровня артериального давления у пациентов с ХОБЛ на фоне артериальной гипертензии [8, 24].

Наличие сопутствующей патологии, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциируется с высоким риском летального исхода у пациентов с ХОБЛ [21]. Для оценки тяжести течения и оценки прогноза **риска смертельного исхода** ХОБЛ используются мультипараметрические индексы, такие как **ADO, BODE, DOSE** [2, 8, 9, 22].

Коморбидные состояния оцениваются по **индексу Чарльсона**, который учитывает распространенные тяжелые хронические заболевания. В работе Е.В. Кочетовой [23] были изучены индекс ADO, определяющий риск негативных событий, в том числе и смерти, и индекс коморбидности Charlson у 207 больных ХОБЛ. В ходе исследования установлено достоверное увеличение индекса ADO при усугублении стадии ХОБЛ, максимальный уровень которого наблюдался у больных ХОБЛ 4 стадии. Также была установлена корреляционная связь между индексом ADO и индексом коморбидности Charlson ($r=0,7, p<0,005$).

Анализ причин смерти больных ХОБЛ, проведенный Г.Л. Игнатовой, Е.В. Блиновой, В.Н. Антоновым [2], показал, что болезни сердца явились причиной летального исхода в 40,2% случаев, включая развитие нарушения ритма сердца по типу фибрилляции желудочков (19,6%), острого инфаркта миокарда (14,1%), тромбоэмболии легочной артерии (5,4%).

Помимо этого, метаболические нарушения, определяемые в 30% случаев, в частности, сахарный диабет, также влияют на прогноз ХОБЛ [8, 9, 10].

Таким образом, своевременное выявление предикторов ХОБЛ помогает предупредить прогрессирование болезни и развитие ее осложнений, а ранняя диагностика и адекватная медикаментозная коррекция коморбидной патологии улучшают прогноз течения ХОБЛ.

Выводы:

- Предикторами тяжести течения ХОБЛ у пациентов с коморбидной патологией явились воз-

раст и длительность курения, между которыми определена корреляционная связь $r = 0,484$ ($p < 0,0001$).

- У обследованных нами пациентов с ХОБЛ наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, установленная у 65,2%,

ИБС – у 33,3%, сахарный диабет – у 16,7% больных.

- У пациентов с ХОБЛ установлена корреляционная связь между ИМТ и артериальной гипертензией $r = 0,356$ ($p < 0,001$), а также ИМТ и ИБС $r = 0,541$ ($p < 0,001$).
- Отказ от курения, а также лечение артериальной гипертензии

с достижением целевого уровня артериального давления являются важным условием эффективного лечения ХОБЛ.

- Своевременная коррекция терапии как основного, так и сопутствующих заболеваний оказывают значительное влияние на течение и прогноз при ХОБЛ.

Список литературы

1. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Прогностические факторы исхода пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (по результатам проспективного динамического наблюдения). *Болезни органов дыхания* (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; с. 24–28. DOI: 10.26442/2619-0079.2018.24-28).
3. Альмуханова А.Б., Пивцова А.М., Исмаилова У.У. Эпидемиологические тенденции хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*, 2020, №2. С. 268–272.
4. Nugmanova et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan, Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulm Med.* (2018) 18:26, 2018 Jan 20; <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-018-0589-5>.
5. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2017. URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Accessed 7 May 2020.
6. Vinnikov D., Raushanova A., Kyzaeva A., Romanova Z., Kenessary D., Auyezova A. Lifetime occupational history, respiratory symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: results from a population-based study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2019;14 3025–3034.
7. Vinnikov D., Rubina T., Strizhakov L., Babanov S., Mukatova I. Occupational Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Commonwealth of Independent States: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front.Med.*7:614827.doi:10.3389/fmed.2020.614827.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2022 <https://goldcopd.org/>
9. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Российская Федерация, 2021 г.
10. Клинический протокол диагностики и лечения. Хроническая обструктивная болезнь легких, Республика Казахстан, 10 ноября 2016 г.
11. С-реактивный белок как предиктор тяжести течения хронической обструктивной болезни легких: опыт больницы третичного уровня. Редактор мониторинга: Александр Муачевич и Джон Р. Адлер. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393023/>
12. Предикторы высокого уровня эозинофилов в мокроте при ХОБЛ. <https://journal.copdfoundation.org/jcopdf/id/1398/Predictors-of-High-Sputum-Eosinophils-in-COPD>.
13. Kerkhof M., Freeman D., Jones R., Chisholm A., Price D. Predicting frequent COPD exacerbations using primary care data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 2439–2450.
14. Прогностические факторы риска среднетяжелых и тяжелых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: систематический обзор литературы. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9396841/>
15. Guerra B., Gaveikaite V., Bianchi C., Puhan MA. Prediction models for exacerbations in patients with COPD. *Eur Respir Rev.* 2017; 26160061.
16. Jan Olofson, Björn Bake, Bengt Bergman, Lowie E.G.W. Vanfleteren, Kurt Svärdsudd. (2021) Prediction of COPD by the single-breath nitrogen test and various respiratory symptoms. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Volume 15, 2018 - Issue 5. *ERJ Open Research* 7:3, pages 00383–2021. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1538330>.
17. Amin Adibi, MSc, Prof Don D Sin, MD Dr Abdollah Safari, PhD, Kate M Johnson, MSc, Prof Shawn D Aaron, MD, Prof J Mark FitzGerald, MD et al. The Acute COPD Exacerbation Prediction Tool (ACCEPT): a modelling study. Published: March 13, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30397](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30397).
18. Annavarapu S., Goldfarb S., Gelb M., Moretz C., Renda A., Kaila S. Development and validation of a predictive model to identify patients at risk of severe COPD exacerbations using administrative claims data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 2121–2130.
19. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ. *РМЖ*, № 28, 28 (12) 2003.
20. Березин А.Е. Современные подходы к комбинированной антигипертензивной терапии: фокус на пациентов различного кардиоваскулярного риска. *Врачу практику*, 3 (119), 2017.
21. Син Д. Д., Антонисен Н. Р., Сориано Дж. Б., Агости А.Г. Смертность при ХОБЛ: роль сопутствующих заболеваний. *Европейский респираторный журнал*, 2006, 28: 1245–1257; DOI:10.1183/09031936.00133805.
22. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС. *Медицинский совет*, 2017, № 4. С. 81–85.
23. Кочетова Е.В. Комплексная оценка больных хронической обструктивной болезнью легких с помощью многокомпонентного индекса ADO и индекса коморбидности Charlson. *Медицинский Совет*, 2018; (12):182–184. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-12-182-184>.
24. Физическая активность и хроническая обструктивная болезнь легких: предварительный обзор. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9354440/>
25. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Эпидемиологические особенности хронической респираторной патологии при вакцинации против пневмококковой инфекции. *Пульмонология*, 2017; 27 (3): 376–383. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-376-383.

EM-KZ-100488

Статья опубликована при поддержке филиала Компании «Берингер Ингельхайм Фарма Гесселшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Гесселшафт м.б.Х.» в Республике Казахстан 050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ "Innova Tower", 7 этаж, тел: +7-727-250-00-77, факс: +7-727-244-51-77 e-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-engelheim.com

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

Отогенные тромбозы церебральных венозных синусов у детей



Н.Е. Кузнецова^{1,2}, И.М. Вешкурцева^{1,2}, Т.Б. Кузнецова³
¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

²ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», Тюмень, Россия

³ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

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

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

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

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

Ключевые слова: тромбоз церебрального венозного синуса, отогенные осложнения, острый средний отит, хронический средний отит, антростома, миригостома, междисциплинарный подход.

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

Pediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis

N.E. Kuznetsova^{1,2}, I.M. Veshkurtseva^{1,2}, T.B. Kuznetsova³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital, Tyumen, Russian Federation

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

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

Patients and Methods: a retrospective analysis of medical records of children with acute otitis media, exacerbation of chronic otitis media, mastoiditis and extra- and intracranial complications was conducted. All children were hospitalized from 2009 to 2019. The following indicators were studied: age and gender characteristics of children with otogenic

complications; the parameters of clinical, laboratory, microbiological, X-ray imaging, and the prevalence of pediatric otogenic cerebral sinus thrombosis among all forms of otogenic complications.

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

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

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

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

Введение

Тромбоз церебральных венозных синусов (церебральный венозный тромбоз, ЦВТ) является редким заболеванием, которое, в отличие от артериального тромбоза, чаще встречается у лиц молодого возраста и детей, составляет менее 1 % всех случаев инсульта. Частота ЦВТ составляет 0,07–0,14 случая на 10 тыс. в общей популяции, частота посттромботического синдрома – 12,4 %, а повторный тромбоз возникает в 8,1 % случаев. Ежегодная заболеваемость ЦВТ у взрослых составляет 3–4 случая на 1 млн населения, а у детей и новорожденных – 7 случаев на 1 млн детского населения [1, 2]. При ЦВТ летальность составляет у взрослых пациентов от 8 % до 25 %, у детей – 5 %. Отогенный ЦВТ развивается в результате распространения инфекции из полостей среднего уха при острых и обострении хронических гнойных средних отитов на сигмовидный, поперечный синус и внутреннюю яремную вену. Результатом поступления в сосудистое русло микроорганизмов или инфицированных эмболов является такое грозное осложнение, как отогенный сепсис. Развитие пиемии и занос гнойных эмболов через правое сердце в легочные артерии и легкие приводит к возникновению

в них множественных абсцессов. Отогенный ЦВТ занимает 3-е место после наружного пахименингита и отогенного гнойного менингита среди отогенных внутричерепных осложнений [3]. В связи с этим остро стоит вопрос своевременной диагностики у детей, анализа причин и провоцирующих факторов, особенно у пациентов с генетически детерминированной тромбофилией [4, 5]. Учитывая сохранение угрозы развития отогенных ЦВТ у детей, мы провели собственный анализ распространенности данной патологии.

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

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (медицинская карта стационарного больного) детей с острым гнойным средним отитом, обострением хронического гнойного среднего отита, мастоидитом и экстра- и интракраниальными осложнениями. Все дети находились на стационарном лечении в период с 2009 по 2019 г. Изучены возрастные и гендерные особенности детей с отогенными осложнениями, особенности

клинического, лабораторного, микробиологического, рентгенологического обследования, изучена распространенность отогенных ЦВТ среди всех форм отогенных осложнений у детей. Полученные результаты были обработаны с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2007. Используются методы описательной статистики.

Результаты исследования

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

При анализе гендерных различий у детей с отогенными осложнениями выявили, что осложнения у мальчиков наблюдались чаще, чем у девочек (70 (52 %) против 65 (48 %)). Средний возраст детей с отогенными осложнениями составил $5,99 \pm 0,34$ года, в основном это были дети в возрасте от 1 года до 7 лет (93 (68,9 %)). Отогенные осложнения также наблюдали у 12 (8,8 %)

детей до 1 года, у 20 (14,8 %) детей 8–12 лет, у 10 (7,4%) детей старше 12 лет.

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

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

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

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

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



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

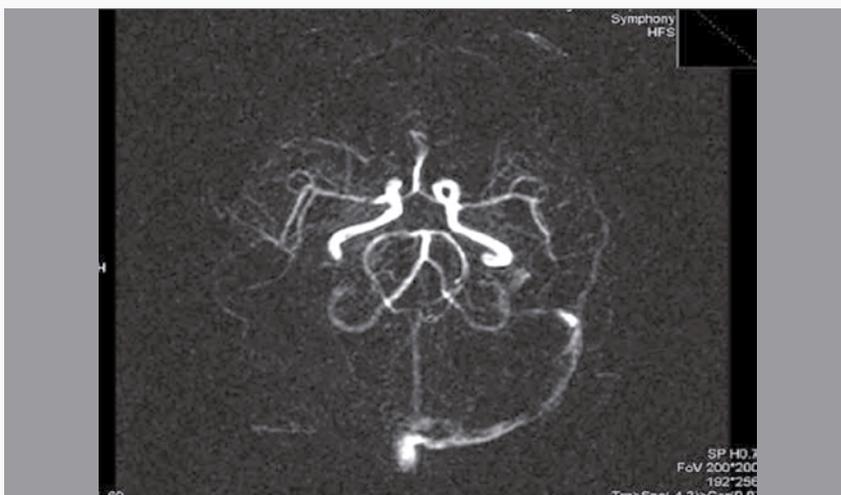


Рисунок 2. МР-венография: тромбоз правого поперечного синуса

логической диагностики на этапах лечения и контроля выздоровления пациентов с ОСО в амбулаторных условиях.

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

Все дети осмотрены оториноларингологом, педиатром, неврологом, нейрохирургом, анестезиологом, офтальмологом, клиническим

фармакологом. КТ и МРТ с контрастом были выполнены на этапе диагностики при подозрении на внутричерепное осложнение и тромбоз. Всем детям с острым мастоидитом и отогенными осложнениями выполнено хирургическое вмешательство по экстренным показаниям.

По результатам лабораторных методов исследования при отогенных ЦВТ у детей с острым гнойным отитом, мастоидитом отмечали колебание показателей гемограммы от незначительного лейкоцитоза ($11-15 \times 10^9/\text{л}$) и лейкопении (от $4,5 \times 10^9/\text{л}$) до гиперлейкоцитоза ($60 \times 10^9/\text{л}$). Также выявляли повышение СОЭ до 90 мм/ч, гипохромную анемию (гемоглобин 109 г/л, эритроциты $3,94 \times 10^{12}/\text{л}$), повышение уровня тромбоцитов от $216 \times 10^9/\text{л}$ до $1000 \times 10^9/\text{л}$. Уровень фибриногена варьировал от 2000 до 7500 мг/л.

При проведении отоскопии было выявлено гнойное отделяемое из уха у 4 (23,5 %) пациентов, в остальных 13 (76,5 %) случаях

свободного гноя в наружном слуховом проходе не обнаружено. При отоскопии опознавательные знаки отсутствовали, барабанная перепонка на стороне воспаления была мутной, тусклой, отмечалась равномерная инфильтрация.

Компьютерная томография и МРТ с контрастом были выполнены всем детям с отогенным ЦВТ (рис. 2). Отмечали различные варианты дефектов прохождения контраста в сигмовидном синусе: от пристеночных от 0,5 см до нарушения прохождения контраста в проекции поперечного, сигмовидного синуса, луковички яремной вены на протяжении до 4,2 см с сужением просвета тромботическими массами до 0,1–0,2 см.

Всем 17 (100 %) детям с отогенным ЦВТ в экстренном порядке под общей анестезией и контролем микроскопа LEICA-F40 с использованием отологической дрели выполнена расширенная антростоидотомия, миринготомия или шунтирование. В ходе оперативного лечения в 4 (23,5 %) случаях выполнено вскрытие и дренирование сигмовидного и поперечного синуса. Удаление септического тромба бело-желтого цвета протяженностью 2 см было выполнено с помощью антральной ложки, из синуса получено обильное гнойное отделяемое до 5 мл. Удаление патологических некротических масс проводилось до получения частичного кровотока в поперечном синусе с последующей пластикой стенки тахокомбом. У 1 (5,9 %) пациента был удален септический тромб, нисходящий из сигмовидного синуса до луковички яремной вены, с получением обильного гноя до 10 мл. У 3 (17,6 %) детей оториноларингологом совместно с нейрохирургами выполнено дренирование абсцесса мозга и сигмовидного синуса. В 2 (11,8 %) случаях было выполнено вскрытие только сигмовидного синуса с удалением тромба, в остальных 7 (41,2 %) случаях проведена только антростоидотомия с последующим консервативным лечением тромбоза сигмовидного синуса.

У всех детей в ходе оперативного вмешательства был взят материал из первичного очага (барабанная полость, сосцевидный отросток, сигмовидный синус) для микробиологического исследования. При анализе 35 (100 %) результатов микробиологического исследования материала из первичного очага у 17 детей с отогенным ЦВТ было получено 19 положительных результатов, что составило 54,3 %. Среди представителей выделенной микрофлоры лидирующие позиции занимал *Streptococcus haemolyticus* серогруппы А и анаэробная микрофлора (*Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*) – по 26,3 % положительных результатов (n = 5). В 15,8 % (n = 3) высеивался *Enterococcus spp.*, относящийся к условно-патогенной микрофлоре толстого кишечника. С такой же частотой встречался *Staphylococcus spp.* – 15,8 % (n = 3). Третью позицию в структуре выделенной микрофлоры заняла *Escherichia coli* (10,5 %, n = 2), являющаяся представителем порядка *Enterobacterales*, нормальной микрофлорой кишечника. *Acinetobacter baumannii*, один из представителей неферментирующих грамотрицательных бактерий и один из основных этиологических факторов нозокомиальных инфекций, обнаружен в 5,3 % (n = 1) положительных результатов.

Все пациенты получали длительную антибактериальную терапию (до 14 дней) с использованием препаратов, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер. Назначались цефалоспорины III–IV поколений (в сочетании с метронидазолом при абсцедирующем процессе), меропенем. Антикоагулянтная терапия проводилась нефракционированным гепарином с последующим переходом на непрямой пероральный антикоагулянт варфарин под контролем международного нормализованного отношения.

Все дети были выписаны на 21-е сутки с выздоровлением, без неврологического дефицита. При

проведении контрольной КТ височных костей, сосудов головного мозга с контрастированием через 3–6 мес. выявили полную реканализацию церебральных сосудов у всех пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании в общей группе детей с отогенными осложнениями структура осложнений и сочетания экстра- и интракраниальных осложнений согласуется с данными литературы [16]. ЦВТ представляет серьезную угрозу жизни детей. Тромбоз дурального синуса включает три синдрома: тромбоз кавернозного синуса, тромбоз латерального синуса, тромбоз верхнего сагиттального синуса [6]. Отогенный тромбоз латерального синуса (сигмовидного, поперечного, яремной вены) – редкое, но серьезное внутричерепное осложнение острого или хронического среднего отита, мастоидита [4, 7]. Он может быть результатом прямого распространения инфекции через эмиссарные вены из сосцевидного отростка височной кости, опасен развитием таких жизнеугрожающих состояний, как отек головного мозга, эмболия легочной артерии, сепсис с риском летального исхода в 5–33 % случаев [8]. Факторы, способствующие развитию этого грозного заболевания, связаны прежде всего с анатомо-физиологическими особенностями строения уха, распространенностью и особенностями клинического течения заболевания у детей младшей возрастной группы. Почти 95 % детей переносят хотя бы один эпизод ОСО за первые 7 лет жизни [8]. Наибольшая частота (41,1–90 %) ОСО зафиксирована в возрасте до 6 мес., в 68 % случаев у детей в возрасте до 2 лет наблюдается характерная клиническая картина со стороны уха, из них у 80 % симптомы отмечаются в течение 1 сут. Эти факторы способствуют течению ОСО в виде стертых или латентных форм в раннем возрасте, развитию хронического воспалительного процесса, отогенных осложнений [9].

Классическая клиническая картина у детей нередко отсутствует, так как замаскирована частым приемом антибиотиков, не всегда имеет классические симптомы, такие как оталгия и гектическая температура. Неврологические симптомы, такие как головная боль, могут доминировать при отогенном тромбозе и иметь решающее значение для диагностики этого редкого состояния [3, 9].

В ряде случаев клиника ЦВТ напоминает менингит или субарахноидальное кровоизлияние [1]. Дисфункция черепных нервов может быть представлена парезом отводящего нерва, шумом в ухе, парезом лицевого нерва, парезом бульбарной группы нервов (при тромбозе яремной вены) [4, 10]. КТ и МРТ с контрастным усилением играют важную роль в диагностике и лечении этих внутричерепных осложнений [6, 10].

По данным зарубежной литературы, одни авторы считают, что

из-за редкости этого состояния объем хирургического вмешательства и необходимость рутинной антикоагулянтной терапии неясны и требуют дополнительных данных для изучения [11, 12]. Другие авторы утверждают, что ранняя антибактериальная терапия [10] в сочетании с простой мастоидэктомией и применением антикоагулянтов является стандартным методом лечения [13–16]. При исследовании инфицированного тромба обычно высевается возбудитель инфекции, аналогичный возбудителю из первичного очага воспаления. Несвоевременное обращение к врачу, недостаточная настороженность и квалификация врачей амбулаторного звена, позднее хирургическое вмешательство при остром и хроническом гнойном среднем отите – наиболее частая причина ошибок при диагностике внутричерепных осложнений и неблагоприятных исходов у детей.

Выводы

1. В нашем исследовании частота отогенного ЦВТ составила 12,6 % от всех форм отогенных осложнений.
2. Несвоевременное обращение к врачу по поводу отита, бесконтрольное самостоятельное лечение, недостаточная настороженность врача амбулаторного звена – наиболее частые причины развития отогенного ЦВТ и других интракраниальных осложнений.
3. Междисциплинарный подход к своевременной диагностике и лечению отогенных ЦВТ и других интракраниальных осложнений с привлечением оториноларинголога, педиатра, офтальмолога, невролога, нейрохирурга, анестезиолога, клинического фармаколога позволяет снизить риск развития тяжелых септических осложнений, неблагоприятных исходов и добиться полного выздоровления.

Список литературы:

1. Бабияк В.И., Гофман В.Р., Накатис Я.А. Нейрооториноларингология. СПб.: Гиппократ; 2002.
2. Constable J.D., Hajioff D. Paediatric otogenic cerebral venous sinus thrombosis: a multidisciplinary approach. *J Laryngol Otol.* 2022;136(1):3–7. DOI: 10.1017/S0022215121003145.
3. Гаджимирзаев Г.А., Джамалудинов Ю.А., Гаджимирзаева Р.Г., Камалов Э.Ш. Диагностика и лечение отогенных внутричерепных осложнений. *Вестник оториноларингологии.* 2016;81(5):8–11. DOI: 10.17116/otorino20168158-11.
4. Папаян К.А., Шулятьева А.А., Морозова А.С. и др. Ассоциация приобретенных и врожденных тромбофилических факторов у ребенка с ишемическим инсультом. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2020;1(81):72–78. DOI: 10.25555/THR.2020.1.0912.
5. Sitton M.S., Chun R. Pediatric otogenic lateral sinus thrombosis: role of anticoagulation and surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(3):428–432. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.12.025.
6. Scherer A., Jea A. Pediatric Otogenic Sigmoid Sinus Thrombosis: Case Report and Literature Reappraisal. *Glob Pediatr Health.* 2017;4:2333794X17738837. DOI: 10.1177/2333794X17738837.
7. Кузнецова Н.Е., Извин А.И., Вешкурцева И.М., Кузнецова Т.Б. Отогенные тромбозы в педиатрической практике Тюменского региона. *Материалы XX съезда оториноларингологов России.* М.: Полифорум групп; 2021.
8. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И. и др. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Под ред. Рязанцева С.В. СПб.: Полифорум групп; 2014.
9. Суслина З.А., Гулевская Т.С., Максимова М.Ю., Моргунов В.А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
10. Извин А.И., Вешкурцева И.М., Кузнецова Н.Е. Системная антибактериальная терапия при отогенных и риногенных внутричерепных осложнениях у детей. *Российская оториноларингология.* 2017;2(87):36–40. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-2-36-40.
11. Scorpecci A., Massoud M., Giannantonio S. et al. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: proposal of an experience-based treatment flowchart. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(8):1971–1977. DOI: 10.1007/s00405-018-5033-1.
12. Ulanovski D., Yacovich J., Kornreich L. et al. Pediatric otogenic sigmoid sinus thrombosis: 12-Year experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):930–933. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.016.
13. Nova E., Podvinec M., Angst R., Gürtler N. Paediatric otogenic lateral sinus thrombosis: therapeutic management, outcome and thrombophilic evaluation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77(6):996–1001. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.03.030.
14. Ropposch T., Nemetz U., Braun E.M. et al. Management of otogenic sigmoid sinus thrombosis. *Otol Neurotol.* 2011;32(7):1120–1123. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31822a1ec0.
15. Ryan J.T., Pena M., Zalzal G.H., Preciado D.A. Otogenic lateral sinus thrombosis in children: A review of 7 cases. *Ear Nose Throat J.* 2016;95(3):108–112. PMID: 26991219.
16. Zanoletti E., Cazzador D., Faccioli C. et al. Intracranial venous sinus thrombosis as a complication of otitis media in children: Critical review of diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(12):2398–2403. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.10.059.



Бепантен® Мазь



НЕ ТЕРЯЙТЕСЬ ПЕРЕД ОПРЕЛОСТЯМИ

**ИСПОЛЬЗУЙТЕ
ПРИ КАЖДОЙ
СМЕНЕ ПОДГУЗНИКА**



СН-20220221-83

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМА КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283

Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет



Т.А. Бокова^{1,2}, Е.С. Вакурова¹, А.Н. Вербовский¹,
А.С. Бевз¹, А.Р. Теминдаров¹, О.А. Бокова¹
¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Представлено описание клинического наблюдения поздней диагностики инородного тела бронха у девочки-подростка 14 лет. Неспецифичность клинической картины и предъявляемых жалоб, отсутствие настороженности специалистов первичного звена стали причиной несвоевременной диагностики, ведения подростка под маской других диагнозов (пневмония, острый трахеит, бронхит, абсцесс легкого, подозрение на тубинфицированность) и обусловленного этим необоснованного назначения повторных курсов антибиотикотерапии, неоднократного рентгенологического исследования. Бронхоскопия, которая позволила установить окончательный диагноз и удалить инородное тело из бронха, была проведена только через 9 мес. от момента появления жалоб и развития клинической симптоматики. В статье представлены все этапы диагностического поиска как при амбулаторном наблюдении, так и в условиях стационара. Отмечена важность тщательного сбора анамнеза, позволившего заподозрить попадание инородного тела в дыхательные пути. Описана тактика проведения бронхоскопии – основного диагностического и лечебного метода, позволяющего выявить и удалить инородное тело из дыхательных путей. Последовательность и четкость проведения манипуляции позволили выполнить все этапы в полном объеме и без осложнений, обеспечить купирование всех клинических симптомов.

Ключевые слова: инородное тело, дети, трахеобронхиальное дерево, бронхоскопия, лаваж.

Для цитирования: Бокова Т.А., Вакурова Е.С., Вербовский А.Н. и др. Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):277–283. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283.

Late diagnosis of bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old teenager

T.A. Bokova^{1,2}, E.S. Vakurova¹, A.N. Verbovsky¹, A.S. Bevz¹, A.R. Temendarov¹, O.A. Bokova¹
¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation
²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The article describes a clinical case of late-diagnosed bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old girl. The unusual clinical course and patient's complaints, the lack of primary care physicians' awareness caused the diagnostic delay and underpinned the initial misdiagnosis (pneumonia, acute tracheitis, bronchitis, lung abscess, TB-infection suspicion). The diagnostic errors led to the improper case management and the unjustified administration of repeated courses of antibiotics, and multiple X-ray examinations. Bronchoscopy which helped to make the final diagnosis and allowed removing the foreign body from the bronchus, was performed only nine months after the onset of clinical symptoms and patient's complaints. The article is discussing all stages of diagnostic process, both during outpatient follow-up and in hospital settings. The emphasis is put on the importance of collecting patient's health history which led to the suspicion for an airway foreign body. The bronchoscopy tactics are described as the main diagnostic and therapeutic method for identifying and removing a foreign body from the respiratory tract. Based on the appropriate sequence of steps and the accuracy of manipulation, all bronchoscopy stages were completed without complications, and all clinical symptoms relieved.

Keywords: foreign body, children, tracheobronchial tree, bronchoscopy, lavage.

For citation: Bokova T.A., Vakurova E.S., Verbovsky A.N. et al. Late diagnosis of bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old teenager. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):277–283 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283.

Введение

Попадание инородных тел (ИТ) в дыхательные пути – актуальная проблема детского возраста. Наиболее часто ИТ аспирируют дети младшей возрастной группы (первых 5 лет жизни) [1]. Именно в этом возрасте познание мира

происходит за счет включения всех органов чувств, включая органы обоняния и вкуса. Другой причиной аспирации могут быть нарушения пищевого поведения – насильственное кормление или еда на ходу, разговор, плач, смех, испуг во время приема пищи и пр.

Как правило, в дыхательные пути попадают предметы с гладкой поверхностью (пластмассовые или металлические детали игрушек, конструктора, пуговицы, мини-батарейки, косточки, семечки и пр.) или шероховатые, цепляющиеся за слизистую (колоски растений).

Возможно попадание содержимого из желудочно-кишечного тракта при регургитации.

При этом тяжесть клинических проявлений и прогноз аспирации ИТ определяются размером, формой, природой ИТ и уровнем локализации в дыхательных путях. В момент прохождения ИТ через гортань и трахею отмечается развитие острых респираторных нарушений, когда внезапно среди полного здоровья возникает приступ удушья, сопровождающийся судорожным кашлем, цианозом кожных покровов. При крупных размерах ИТ возможна моментальная смерть вследствие асфиксии. При перемещении ИТ ниже в бронх выраженность клинических проявлений уменьшается, но именно в этих случаях диагностика данного состояния становится наиболее затруднительной, а развитие осложнений – наиболее вероятным. Частыми осложнениями длительного нахождения ИТ в бронхе являются: кровотечения, перфорации стенки, бронхит (острый, хронический), затянувшаяся пневмония, ателектаз, абсцесс легкого и др. [2]. Именно поэтому важно, как можно в более ранние сроки установить правильный диагноз, а для этого в диагностический поиск включать: тщательный сбор анамнеза, анализ доступной медицинской документации и ранее проведенных обследований, использовать дополнительные методы исследования, среди которых одними из основных являются фибробронхоскопия, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки. Неспецифичность симптоматики и трудности ранней диагностики ИТ дыхательных путей демонстрирует представленное ниже клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Девочка П., 14 лет, поступила в педиатрическое отделение 15.03.2022 с жалобами на длительно сохраняющийся кашель. Ранний анамнез без особенностей. Наследственность отягощена по обменным заболеваниям (у матери

и бабушки по материнской линии – ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия). Аллергоанамнез не отягощен. Перенесенные заболевания: ОРВИ 1–2 раза в год. С сентября 2021 г. наблюдается пульмонологом (с июня 2021 г. трижды перенесла пневмонию; бронхит, затяжное течение). С марта 2022 г. состоит на учете в противотуберкулезном диспансере по поводу плевропневмонии S10 нижней доли правого легкого, абсцесса S10 правого легкого.

Согласно анамнестическим данным в конце июня 2021 г. у девочки на фоне полного здоровья были отмечены подъем температуры тела до фебрильных цифр, свистящее дыхание, малопродуктивный кашель. Педиатром выставлен диагноз ОРВИ. Амбулаторно получала лечение с применением отхаркивающей и антибактериальной (азитромицин) терапии. В связи с сохраняющимися жалобами на кашель 05.07.2021 выполнена КТ органов грудной клетки – выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. Назначен курс антибактериальной терапии (амоксциллин) на 10 дней. В дальнейшем проводился контроль рентгенографической картины органов грудной клетки: 16.07.2021 – течение правосторонней нижнедолевой пневмонии; 30.07.2021 – разрешившаяся правосторонняя пневмония. Однако кашель сохранялся как в течение дня, так и в ночное время, в связи с чем 30.09.2021 семья обратилась к пульмонологу. Специалистом установлен диагноз: «Острый трахеит». Назначена терапия флуимуцилом (ингаляционно), препаратом с муколитическим, отхаркивающим и бронхолитическим действием (бромгексина гидрохлорид + гвайфенезин + сальбутамол сульфат), повторным курсом антибиотика (азитромицин). На фоне проводимого лечения существенной динамики клинических симптомов отмечено не было, сохранялся малопродуктивный, скудный слизисто-гнойной мокротой кашель, нечастый, неприспособленный (данные лабораторных

и физикального обследований не представлены).

При повторном обращении к пульмонологу 25.11.2021 выставлен диагноз: «Острый бронхит, затяжное течение». Назначены вильпрафен солютаб (курс 7 дней), ацетилцистеин, флуконазол. На фоне терапии кашель сохранялся (преимущественно после сна и при смене температуры – приход с улицы в теплое помещение). Проведено амбулаторное обследование: иммуноферментный анализ от 02.12.2021 на хламидиоз (IgG и IgM) – результат отрицательный, на микоплазмоз IgG 0,81 (0,8–1,1 – результат сомнительный), IgM – результат отрицательный. Рекомендован курс физиотерапии.

В связи с сохраняющимися жалобами на малопродуктивный кашель с мокротой, окрашенной кровью (со слов мамы, примесь алой крови однократно), 15.12.2021 была выполнена КТ органов грудной клетки – выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. 16.12.2021 девочка госпитализирована в педиатрическое отделение районной больницы. При поступлении в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз до 11,6 тыс. Назначена лекарственная терапия: меропенем, кларитромицин, цетиризин, сироп алтея, бифидумбактерин, ингаляции будесонидом, ипратропия бромидом и фенотеролом, а также физиотерапия (данные по конкретным процедурам не представлены). На рентгенограмме органов грудной клетки от 23.12.2021 – картина правосторонней пневмонии в фазе рассасывания. 26.12.2021 девочка выписана с диагнозом: «Острая правосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелое течение».

С 24.01.2022 отмечалось ухудшение самочувствия. Вновь появились жалобы на фебрильную лихорадку до 38 °С, слабость, сохраняющийся кашель. Самостоятельно принимала жаропонижающие и отхаркивающие средства, умифеновир. В связи с сохранением жалоб и появлением мокроты, окрашенной алой кровью,

одышки при физической нагрузке, 26.01.2022 бригадой скорой медицинской помощи девочка доставлена в инфекционное отделение районной больницы, где до 09.02.2022 находилась с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован) средней степени тяжести. Правосторонняя внебольничная пневмония. ДН 0 степени».

В связи с сохраняющимися жалобами на кашель 21.02.2022 самостоятельно обратились в противотуберкулезный диспансер. Проведено дообследование: диаскин-тест от 21.02.2022 – результат отрицательный. Данные КТ органов грудной клетки от 01.03.2022 – картина больше соответствует затяжному течению плевропневмонии S10 нижней доли правого легкого. Абсцесс S10 правого легкого в стадии неполной организации? Единичные субсолидные очаги в S9 правого легкого, вероятнее всего, неспецифической поствоспалительной природы (коронавирусной?) (рис. 1). Анализ мокроты на *Mycobacterium tuberculosis* от 22.02.2022 – кислотоустойчивых микобактерий не обнаружено. Ребенок взят на учет с диагнозом: «Плевропневмония S10 нижней доли правого легкого. Абсцесс S10 правого легкого в стадии неполной организации?». Рекомендовано проведение бронхоскопии с забором диагностического материала, КТ органов грудной клетки с контрастным усилением и назначена повторная консультация врача-пульмонолога.

15.03.2022 ребенок планово госпитализирован в педиатрическое отделение МОНИКИ. При тщательном сборе анамнеза установлено, что вышеуказанные жалобы появились в конце июня 2021 г. после того, как девочка, держа во рту колосок травянистого растения, случайно им поперхнулась.

При поступлении в отделение состояние средней тяжести. Девочка астеничного телосложения, пониженного питания. Рост 178 см, масса тела 56 кг. Температура 36,6 °С.

Аускультация легких: дыхание жесткое, проводится равномерно, хрипов нет. Перкуторно определяется ясный легочный звук. SpO₂ 99 %. ЧДД 18 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не расширены. При аускультации тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС 76 в минуту. АД 112/64 мм рт. ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный. Дизурических явлений нет. По результатам обследования РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. В общем анализе крови – незначительный относительный моноцитоз и увеличение СОЭ (до 23 мм/ч). Показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи без патологических изменений.

22.03.2022 проведена бронхоскопия, на которой установлена эндоскопическая картина обструкции правого нижнедолевого бронха, двустороннего диффузного катарального бронхита с выраженным гнойным компонентом. Нельзя исключить длительно стоящее ИТ бронха. Проведена санация бронхиального дерева. Взят бронхиальный смыв. Во время исследования отмечалось снижение сатурации, в связи с чем манипуляция была прекращена.

Повторный осмотр проведен 23.03.2022 в условиях операционной через интубационную трубку, в результате которого выявлено ИТ правого нижнедолевого бронха. Обструкция правого нижнедолевого бронха ИТ, двусторонний диффузный катаральный бронхит с выраженным гнойным компонентом в нижней доле справа (рис. 2). Проведено эндоскопическое извлечение ИТ бронха типа «колос», выполнена санация бронхиального дерева (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко. 28.03.2022 проведена повторная бронхоскопия. Заключение: эндоскопическая картина умеренно выраженного катарального бронхита. На фоне терапии клинические проявления

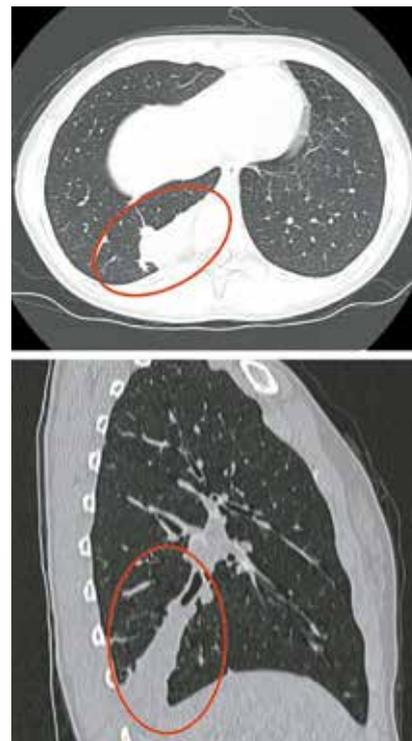


Рисунок 1. КТ-картина затяжного течения плевропневмонии S10 нижней доли правого легкого. Абсцесс S10 правого легкого в стадии неполной организации? Единичные субсолидные очаги в S9 правого легкого

регрессировали. Девочка выписана на 15-е сутки под наблюдение педиатра по месту жительства.

Обсуждение

Удаление ИТ во время бронхоскопии выполняют уже более 100 лет. Именно с этой целью в 1897 г. Густав Киллиан провел первую в мире бронхоскопию жестким эзофагоскопом и назвал метод бронхоскопией. ИТ чаще аспирируют дети младшего возраста. В настоящее время бронхоскопия при ИТ трахеи и бронхов является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией. При отсутствии рентгенологических данных и четких анамнестических указаний на вероятность аспирации врачи часто отказываются от проведения бронхоскопии, особенно у детей, так как ее выполнение в этом возрасте требует анестезиологического пособия.

Клинические проявления ИТ трахеобронхиального дерева (ТБД) разнообразны и зависят от сроков

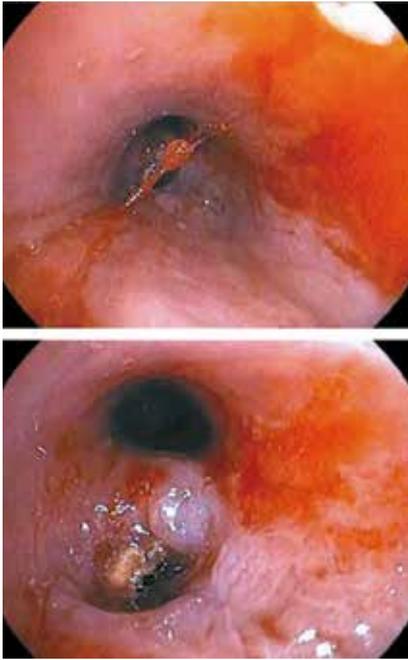


Рисунок 2. Эндоскопическая картина инородного тела в просвете бронха



Рисунок 3. Извлеченное из бронха инородное тело (колосок)

обращения с момента аспирации и локализации ИТ. При попадании ИТ в трахею возникает выраженный периодический коклюшеподобный кашель. При наличии ИТ в бронхе кашель носит постоянный характер, а при длительном нахождении ИТ в бронхе кашель сопровождается выделением мокроты, что указывает на реактивное воспаление слизистой оболочки бронха. Кроме того, больных с ИТ ТБД беспокоят одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье, лихорадка [2].

Существует классификация ИТ дыхательных путей по составу, по локализации, по наличию и виду осложнений [3]. В клинической практике дополнительно различают «недавно аспирированные» ИТ (в течение одной недели) и «давно аспирированные» ИТ (более одной недели). Наиболее опасны ИТ растительного происхождения, так как они, разбухая, суживают просвет бронха вплоть до полной его обтурации.

Различают три вида закупорки бронха ИТ (рис. 4) [4]:

1. Сквозная, или частичная – ИТ меньше внутреннего диаметра бронха. Воздух более или менее свободно проходит мимо ИТ при

вдохе и выдохе, и в данном участке легкого не происходит заметных анатомических изменений. Именно данный вид имел место в представленном клиническом наблюдении.

2. Вентильная закупорка – поперечник ИТ меньше диаметра бронха. В таких случаях при вдохе, когда бронх физиологически расширяется, воздушная струя проникает в периферические отделы бронхиального дерева. При выдохе просвет бронха суживается, слизистая оболочка охватывает ИТ, бронх закупоривается, воздух остается в данном участке легочной ткани, развивается обтурационная эмфизема. Однако такой вид закупорки бывает непродолжительным. Нарастающая обтурация вскоре прекращает инспирацию воздуха, и эмфизема переходит в ателектаз легочной ткани.

3. Полная закупорка – размер ИТ соответствует диаметру бронха или набухшая, отечная слизистая оболочка полностью охватывает ИТ. Развивается ателектаз соответствующего участка легочной ткани.

После обнаружения, оценки размеров и формы ИТ следует правильно выбрать инструмент для его захвата и извлечения.

Наибольшую трудность для диагностики и лечения представляют давно аспирированные ИТ. При бронхоскопии в просвете бронхов в таких случаях отмечается большое количество мутного гнойного содержимого, вокруг ИТ видны множественные грануляции, суживающие просвет бронха и частично или полностью закрывающие ИТ. Бронхоскопия у таких больных должна быть проведена не только для диагностики и удаления ИТ, но и для ликвидации воспалительного процесса в бронхах [5]. В связи с этим во время исследования выполняется лаваж для отмывания гноя и грануляций. В качестве лаважной жидкости может быть использован физиологический раствор. В результате манипуляции отек слизистой оболочки уменьшается, просвет бронха постепенно освобождается от гноя и грануляций, а ИТ становится доступным для захвата экстрактором.

У ребенка в представленном клиническом наблюдении при бронхоскопии в правой половине бронхиального дерева обнаружено большое количество вязкого гнойного содержимого, в связи с чем выполнена санация с эндобронхиальным введением 0,9 %

раствора NaCl (40,0 мл) и аспирация содержимого. Визуально слизистая оболочка была диффузно гиперемирована, отечна. В правом нижнедолевом бронхе виден проксимальный конец ИТ, окруженный грануляциями розово-красного цвета. Выполнен лаваж с введением физиологического раствора для освобождения ИТ от грануляций. При помощи биопсионных щипцов произведен захват и извлечение ИТ. Последовательность и четкость проведения манипуляции позволили выполнить все этапы в полном объеме и без осложнений.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности своевременной диагностики ИТ бронха у девочки-подростка 14 лет, обусловленные отсутствием тяжелых дыхательных расстройств, течением патологического процесса под маской других респираторных заболеваний (пневмония, острый трахеит, бронхит, абсцесс легкого и даже подозрение на тубинфицированность). Низкая настороженность по поводу возможной аспирации ИТ, некачественно собранный анамнез стали причиной несвоевременной диагностики и, соответственно, поздней постановки правильного диагноза, необоснованного назначения повторных схем антибактериальной терапии и симптоматических средств, неоднократного проведения рентгенологических методов исследования. Только через 9 мес. от момента появления жалоб и развития клинической симптоматики было проведено эндоскопическое исследование, которое позволило установить окончательный диагноз.

Клиническая картина ИТ ТБД

Список литературы:

1. Козырева Н.О. К проблеме аспирации инородных тел в дыхательные пути у детей. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(3):411–415.
2. Свиштушкин В.М., Мустафаев Д.М. Инородные тела в дыхательных путях. *РМЖ*. 2013;33:1681–1687.
3. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г. и др. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
4. Лукомский Г.И., Шулуто М.Л., Виннер М.Г. *Бронхология*. М.: Медицина; 1973.
5. Румянцева Г.Н., Сергеев С.П., Портенко Ю.Г. и др. Санационная бронхоскопия в лечении абсцессов легких у детей. *Детская хирургия*. 2019;23(1S3):57.

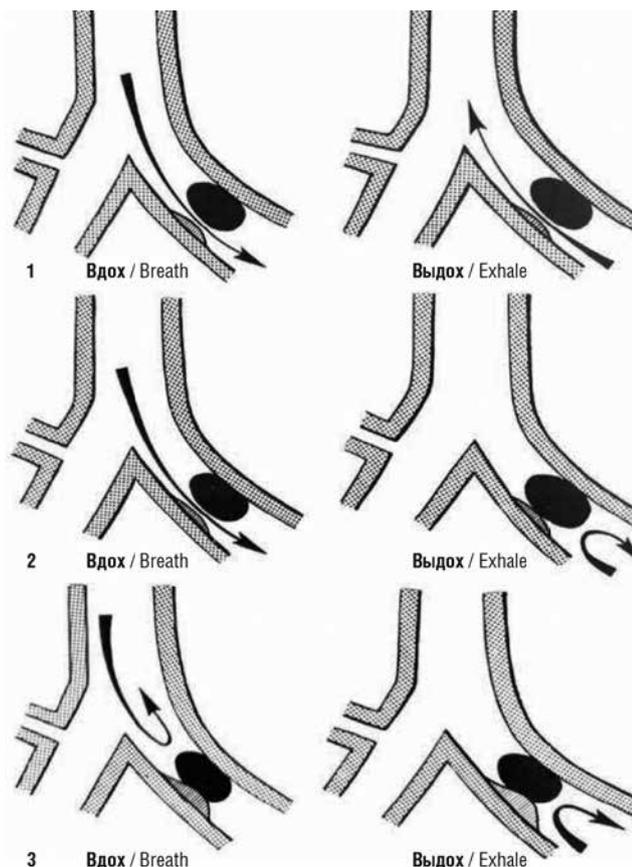


Рисунок 4. Виды закупорки бронха инородным телом: 1 – сквозная (частичная) закупорка; 2 – клапанная закупорка; 3 – полная закупорка [4]

неспецифична и может не проявляться в раннем периоде тяжелыми респираторными нарушениями, что ни в коем случае не должно снижать качество сбора анамнестических данных у детей независимо от возраста. Только своевременная, как можно более ранняя диагностика и адекватная лечебная тактика способствуют снижению полипрагмазии и числа проводимых диагностических манипуляций, риска развития возможных осложнений как самого патологического процесса, так и последствий необоснованной лекарственной терапии. Удаление ИТ из ТБД – сложная и, часто,

длительная процедура, требующая опыта и определенных навыков. При извлечении ИТ из дыхательных путей следует соблюдать алгоритм данной процедуры:

- 1) визуализация ИТ (локализация, форма, степень фиксации, воспалительные изменения слизистой оболочки);
- 2) выбор инструмента для извлечения ИТ;
- 3) извлечение ИТ;
- 4) осмотр слизистой оболочки бронха в зоне фиксации ИТ;
- 5) санационные бронхоскопии для лечения воспалительных изменений.

Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

А.В. Горелов^{1,2}, А.Г. Малявин², Е.А. Антонова³, Т.А. Побединская⁴, А.А. Глобенко⁵, А.В. Капашин⁵, М.И. Багаева⁵

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

³Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁴Ивановская клиническая больница им. Куваевых, Иваново, Российская Федерация;

⁵АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

В течении COVID-19 выделяют два основных клинических периода: период активной вирусной репродукции и период дисрегуляции иммунологических механизмов – гиперовоспалительный ответ. Поэтому раннее назначение противовирусной терапии, направленной на ограничение репликации вируса и предупреждение развития жизнеугрожающих состояний, является патогенетически обоснованным подходом. Одним из признанных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью в отношении широкого спектра респираторных вирусов у взрослых и детей является Ингавирин®. Активность препарата Ингавирин® в отношении высокопатогенного коронавируса SARS-CoV подтверждена в ходе доклинических экспериментов еще до начала пандемии COVID-19, в связи с этим существовали надежные предпосылки для изучения клинической эффективности препарата у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Целью проведенного клинического исследования фазы III являлось изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг у амбулаторных пациентов с COVID-19.

Пациенты и методы. В исследовании были скринированы 234 пациента обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения, 233 из которых в дальнейшем случайным образом были распределены в две группы: группу препарата Ингавирин® и в группу плацебо. Максимальная длительность лечения составила 7 дней. После завершения периода приема препарата осуществляли последующее наблюдение за пациентами в течение 21 ± 1 дня.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о превосходстве терапии препаратом Ингавирин® над плацебо при терапии COVID-19 в отношении времени до клинического выздоровления с разницей в 47,8 ч, а также более быстрого регресса интоксикационных и отдельных катаральных симптомов. Оценка нежелательных явлений и динамики лабораторных показателей подтверждает благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата Ингавирин®.

Ключевые слова: имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, Ингавирин®, новая коронавирусная инфекция, противовирусная терапия, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Горелов А.В., Малявин А.Г., Антонова Е.А., Побединская Т.А., Глобенко А.А., Капашин А.В., Багаева М.И. 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

Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial

A.V. Gorelov^{1,2}, A.G. Malyavin², E.A. Antonova³, T.A. Pobedinskaya⁴, A.A. Globenko⁵, A.V. Kapashin⁵, M.I. Bagaeva⁵

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

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

³City Polyclinic No 112, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁴Kuvaevs' Clinical Hospital of Ivanovo, Ivanovo, Russian Federation;

⁵Valenta Pharm, Moscow, Russian Federation

COVID-19 is known to have two main clinical periods: active viral replication followed by immune dysregulation or hyperinflammatory response. Therefore, early initiation of antiviral therapy that limits viral replication and prevents life-threatening complication appears to be rational. Ingavirin® is one of well-known antiviral drugs proved to be effective against a wide range of respiratory viruses in adults and children. The efficacy of Ingavirin® against the highly pathogenic SARS-CoV was demonstrated in preclinical studies even before the COVID-19 pandemic. Thus, preclinical studies developed the grounds for further assessment of its clinical efficacy in COVID-19 patients.

Objective. To conduct phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Ingavirin® (90-mg capsules) in COVID-19 patients during their outpatient treatment.

Patients and methods. A total of 234 candidates of both sexes aged 18 to 75 years with laboratory confirmed COVID-19 were screened. Of them, 233 patients were recruited and randomized in one of the two groups: Ingavirin® or placebo. Maximum treatment duration was 7 days. After its completion, the patients were followed up for 21 ± 1 days.

Results. Ingavirin® demonstrated the superior efficacy over placebo for COVID-19 with respect to clinical recovery. Patients in the experimental group demonstrated faster clinical recovery (by 47.8 h) and alleviation of intoxication and individual catarrhal symptoms. Ingavirin® also demonstrated a good safety profile as shown by the analysis of its side effects, tolerability, and laboratory parameters of the patients.

Key words: imidazolyl ethanamide pentandioic acid, Ingavirin, new coronavirus infection, antiviral therapy, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Gorelov A.V., Malyavin A.G., Antonova E.A., Pobedinskaya T.A., Globenko A.A., Kapashin A.V., Bagaeva M.I. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentandioic acid for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022; 20(2): 6–15. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15

Несмотря на все предпринимаемые меры, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) не теряет свой медицинской и социальной значимости. Эпидемический процесс, вызванный интенсивным распространением SARS-CoV-2 по миру в 2019 г., быстро приобрел статус пандемии. Вирус был отнесен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к возбудителям II группы патогенности [1, 2].

В течении COVID-19 можно выделить 2 основных клинических периода. Первый период – активной вирусной репродукции – связан с интенсивным проникновением SARS-CoV-2 в ткани органов-мишеней и активной репликацией вируса в организме. Второй период обусловлен дисрегуляцией иммунологических механизмов – гипервоспалительный ответ, выраженность которого и определяет тяжесть течения болезни [3]. Таким образом, учитывая этиологию, особенности течения и возможные исходы новой коронавирусной инфекции, целесообразно и патогенетически обосновано назначение в первом клиническом периоде противовирусной терапии, направленной на ограничение репликации вируса и предупреждение развития жизнеугрожающих состояний [2, 3].

Высокоэффективным в отношении широкого спектра возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (гриппа А и В, аденовирусной инфекции,

парагриппа, респираторно-синциальной инфекции, риновирусной инфекции) является препарат Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, АО «Валента Фарм», Россия). Терапевтическая эффективность препарата при ОРВИ гетерогенной этиологии доказана в ряде рандомизированных контролируемых клинических исследований и проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении выраженности симптомов интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и сокращении продолжительности заболевания в целом у взрослых и детей [4, 5].

В ходе доклинических исследований в 2004 г. было доказано, что Ингавирин® обладает противовирусной эффективностью в отношении высокопатогенного коронавируса SARS-CoV. В различных экспериментальных условиях на трех вариантах клеточных линий (Vero E6, GMK-AN-1(Д), культура клеток почки эмбриона свиньи) при внесении в них имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты в разные сроки до и после инфицирования была установлена способность препарата подавлять репродукцию вируса от 77,5 до 98,5 %. При этом Ингавирин® не проявлял цитотоксических эффектов в отношении указанных линий клеток в широком диапазоне концентраций.

Также в ряде исследований продемонстрировано противовоспалительное действие имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, обусловленное подавлением продукции ключевых цитокинов воспалительного ответа.

Таким образом, наличие доказанного противовирусного и противовоспалительного эффектов препарата Ингавирин® позволило изучить его в лечении пациентов с COVID-19 и послужило поводом для проведения неинтервенционного наблюдательного исследования по оценке эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в рутинной клинической практике у госпитальных пациентов с COVID-19 средне-тяжелого течения. Исследование было проведено в период с января по март 2021 г. на базе Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова под руководством профессора А.Г. Малявина.

Полученные результаты продемонстрировали превосходство группы Ингавирин® в сочетании со стандартной терапией в сравнении с группой, получавшей только стандартную терапию, по показателям: время до достижения клинического улучшения, уровень сатурации и интегральная клиническая динамика по клинической шкале ВОЗ оценки состояния пациента с COVID-19 (характеризует тяжесть течения,

необходимость кислородной поддержки и госпитализации пациента), NEWS (шкала оценки тяжести и необходимости проведения интенсивной терапии) и шкале дневного и ночного кашля. Таким образом, неинтервенционное наблюдательное исследование с участием стационарных пациентов подтвердило соответствие препарата Ингавирин® основным целям терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, регламентированной Временными методическими рекомендациями (ВМР) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», и позволило рекомендовать его применение в лечении данного заболевания [6].

Целью настоящего клинического исследования фазы III являлось изучение эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкого течения.

Пациенты и методы

Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы (идентификатор CT.gov NCT 05216497).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по Надлежащей клинической практике (Good clinical practice/GCP), принятым Международным советом по гармонизации технических требований к лекарственным препаратам для медицинского применения у людей (International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use/ICH) E6(R2) и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации (РФ).

Дизайн исследования спланирован в соответствии с ВМР, рекомендациями управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикамен-

тов (Food and Drug Administration/FDA) по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19 [7], рекомендациями FDA по выбору симптомов для амбулаторных пациентов, являющихся участниками клинических исследований лекарственных препаратов для профилактики и лечения COVID-19 [8], и проведено в период с октября 2021 г. по январь 2022 г. Данный период совпадает с циркуляцией на территории РФ нового омикрон-штамма SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Omicron, SARS-CoV-2 B.1.1.529).

В исследование были включены пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения ($SpO_2 \geq 95\%$ – обязательный критерий), находящиеся на амбулаторном лечении или в обсервационном центре, с наличием как минимум двух симптомов по шкале оценки основных симптомов COVID-19 с оценкой ≥ 2 балла и длительностью заболевания не более 3 полных суток от момента появления одного или нескольких симптомов до приема первой дозы препарата исследования. От всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Основными критериями не включения являлись: гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо из вспомогательных веществ препарата исследования или препаратам стандартной терапии, указанным в ВМР; наличие критериев средне-тяжелого и тяжелого течения заболевания; потребность в госпитализации на момент скрининга или рандомизации; беременность и период грудного вскармливания; наличие серьезных заболеваний легких; сахарный диабет 1-го типа и/или декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа; сердечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90

дней до скрининга; другие серьезные, нестабильные либо клинически значимые медицинские или психологические состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать участию пациента в исследовании; применение антиковидной плазмы в течение 14 дней до скрининга; прием любых противовирусных и/или иммуномодулирующих препаратов после манифестации COVID-19 (в том числе фавипиравира, гидроксихлорохина, интерферона-а, умифеновира), применение любой иммуносупрессивной терапии (в том числе барицитиниба, тофацитиниба, олокизумаба, левилимаба, канакинумаба, тоцилизумаба/сарилумаба), применение системных глюкокортикостероидов, применение вакцин против вирусных инфекций в течение 90 дней до момента рандомизации; вакцинация против COVID-19 в анамнезе.

В качестве исследуемой терапии применяли капсулы Ингавирин® 90 мг или плацебо, соответствующее препарату Ингавирин® 90 мг, в следующих суточных дозах: в 1–3-й дни 180 мг (по 2 капсулы 1 раз в день); в 4–7-й дни 90 мг (по 1 капсуле 1 раз в день). Допускалось применение патогенетической и симптоматической терапии в соответствии с ВМР в дни 1–7.

Максимальная длительность лечения составила 7 дней. После завершения периода приема препарата осуществляли последующее наблюдение в течение 21 ± 1 дня. Общая длительность наблюдения за пациентом составила 28 дней, что считается достаточным согласно Рекомендациям FDA по разработке лекарственных средств для лечения и профилактики COVID-19. Графическая схема исследования представлена на рис. 1.

В ходе исследования осуществлялся постоянный мониторинг состояния пациентов.

Оценка эффективности и безопасности

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) эффективности было принято время в часах от первого

приема препарата до клинического выздоровления, оцененное с помощью анализа отношения рисков (Hazard Ratio/HR).

Гипотеза превосходства терапии препаратом Ингавирин® считалась доказанной в случае, если значение HR составит >1 при уровне значимости $\alpha < 0,05$, при этом 95 %-й доверительный интервал (ДИ) для отношения рисков будет целиком лежать выше 1.

Под клиническим выздоровлением подразумевалось значение балла >1 по 4-балльной шкале оценки основных симптомов COVID-19 для каждого из 16 симптомов.

За вторичные конечные точки (ВКТ) эффективности были приняты: оценка тяжести состояния пациента по шкале ВОЗ; оценка клинических показателей (SpO₂, температура тела, частота дыхательных движений (ЧДД)); оценка симптомов (оценка дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале, оценка по шкале симптомов COVID-19); оценка лабораторных и инструментальных показателей.

Также оценивались дополнительные конечные точки: оценка статуса (доля переведенных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), доля пациентов с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), наличие летальных исходов); оценка респираторной поддержки (необходимость оксигенотерапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)).

Безопасность оценивали по количеству, частоте встречаемости и характеристикам (степень тяжести, серьезность, связь с исследуемой терапией) нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в течение исследования после применения препарата исследования. Регистрировали жизненно важные показатели (ЖВП) (артериальное давление, частота сердечных сокращений, ЧДД, SpO₂, температура тела), результаты лабораторных и инструментальных показателей – общий анализ мочи, общий ана-

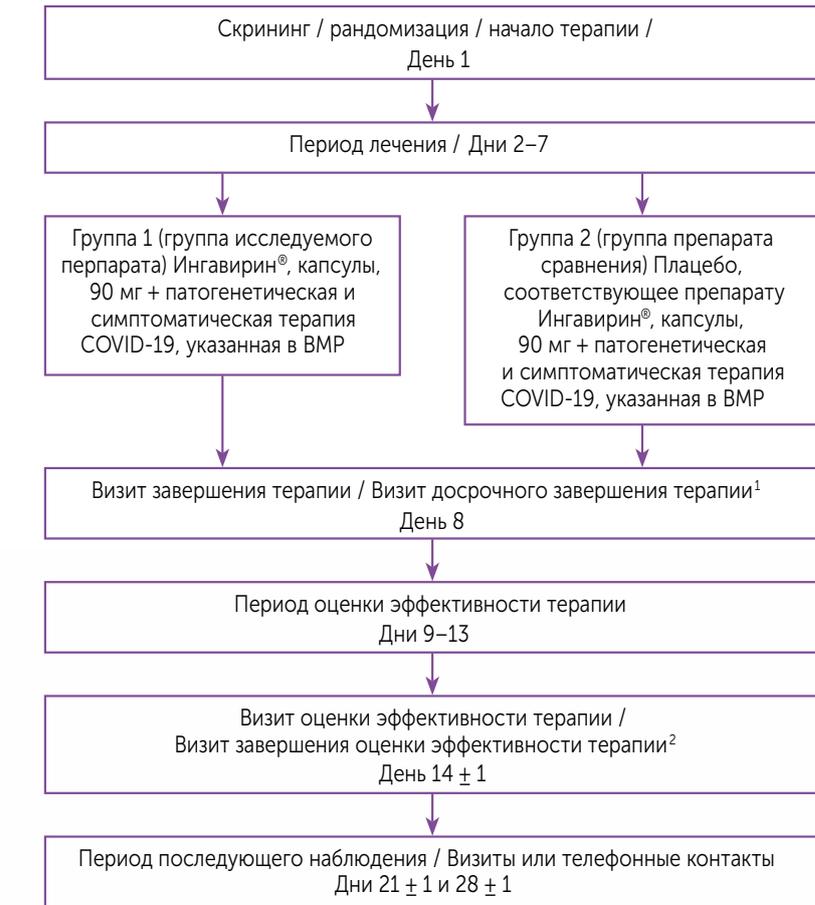


Рисунок 1. Графическая схема исследования. 1 – в случае госпитализации в Дни 2–7 проводили процедуры, предусмотренные для дня 8 (процедуры после завершения терапии); 2 – в случае госпитализации в Дни 9–13 проводили процедуры, предусмотренные для дня 14 (процедуры оценки эффективности терапии).

лиз крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, компьютерная томография при необходимости.

Определение размера выборки

Определение размера выборки пациентов основывалось на предположении (исходя из опубликованных результатов противовирусного лечения COVID-19) достижения показателем HR значения, приблизительно равного 1,5. Проведенные расчеты показали необходимость включения в исследование около 236 пациентов (с учетом 10 %-го прогнозируемого выбывания).

Статистический анализ

Анализ проводился в следующих совокупностях пациентов (по-

пуляции анализа): совокупность назначенного лечения (Intention-To-Treat/ITT), совокупность «по протоколу» (Per Protocol/PP), совокупность для анализа безопасности (Safety). Было использовано программное обеспечение SAS версии 9.4. Основной анализ для ПКТ и ВКТ проведен в совокупности назначенного лечения (ITT). Дополнительный анализ был проведен в совокупности по протоколу (PP).

Построение 95 % ДИ для отношения рисков (HR) выполнено при помощи SAS-процедуры PHREG с включением инструкции HAZARDRATIO. HR с 95 % ДИ рассчитаны с помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса.

Дополнительно в качестве описательных методов исследования

для оценки параметров, представляющих собой время до интересующего события (time-to-event), использовался метод Каплана-Мейера, а для оценки межгрупповых различий – логранговый тест. Этот анализ проведен в обеих совокупностях: ITT и PP.

В случае ненаступления целевого события значение времени для него считались цензурированным временем последней доступной оценки. Применяемый критический уровень значимости $\alpha < 0,05$.

Для сравнения количественных показателей использовался критерий Манна-Уитни, категориальные показатели анализировались с помощью точного критерия Фишера.

Для оценки динамики количественных результатов лабораторных исследований к моменту завершения исследования по сравнению с началом исследования применялся дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями либо тест Фридмана (в зависимости от характера распределения количественных показателей).

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследовании были включены 233 пациента, которые

случайным образом были распределены в две группы: 119 пациентов в группу препарата Ингавирин® и 114 пациентов в группу плацебо. Завершили исследование полностью 227 (97,4 %) пациентов. Преждевременно выбыли 6 (2,6 %) пациентов. В популяции ITT были проанализированы 232 (99,6 %) пациента, в PP – 223 (95,7 %), в Safety – 232 (99,6 %). Средний возраст пациентов составил 42,5 года в группе препарата Ингавирин® и 41,9 года в группе плацебо. Анализ демографических данных, антропометрических параметров, клинических данных и данных анамнеза показал отсутствие статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

Основной анализ оценки эффективности по ПКТ в популяции ITT продемонстрировал, что среднее время от первого приема препарата до клинического выздоровления в группе препарата Ингавирин® составило 186,7 ч, в группе плацебо – 234,5 ч. HR для препарата Ингавирин® в сравнении с плацебо, рассчитанное с помощью модели пропорциональных рисков Кокса с учетом цензурирования, составило 1,462. 95 % ДИ для HR составил 1,123–1,904. 95 % ДИ целиком лежит выше 1, что свидетельствует о статистически значимом превосходстве пре-

парата Ингавирин® над плацебо.

В результате дополнительного анализа в популяции PP среднее время от первого приема препарата до клинического выздоровления в группе препарата Ингавирин® составило 184,5 ч, в группе плацебо – 232,4 ч. HR для препарата Ингавирин® по сравнению с Плацебо составило 1,451. 95 % ДИ также целиком лежит выше 1 и составил 1,110–1,896.

Полученные кривые Каплана-Мейера представлены на рис. 2 А, В: кривые времени до клинического выздоровления отражают наличие статистически значимых различий между группами сравнения.

Таким образом, в ходе статистической обработки полученных в исследовании данных по ПКТ эффективности был проведен основной анализ HR в популяции ITT, дополнительный анализ HR в популяции PP и дополнительный анализ времени до события в обеих популяциях. В каждом из четырех вариантов анализа доказана статистически значимая разница между группами сравнения в отношении времени до клинического выздоровления от момента первого приема препарата в пользу препарата Ингавирин®.

Анализ эффективности по ВКТ продемонстрировал статистически значимое более выраженное

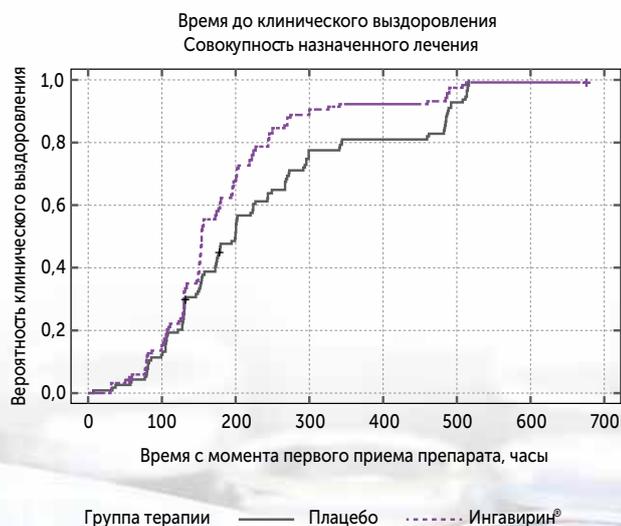


Рисунок 2А. Первичная конечная точка. Время до клинического выздоровления. Метод Каплана-Мейера. Популяция ITT.

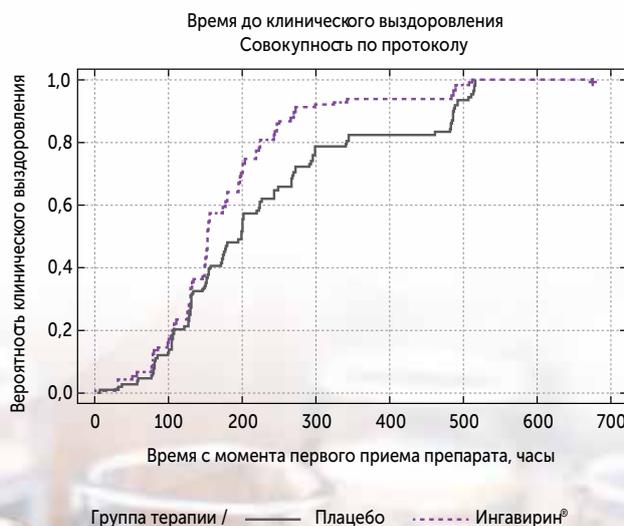


Рисунок 2В. Первичная конечная точка. Время до клинического выздоровления. Метод Каплана-Мейера. Популяция PP.

снижение средней температуры тела по сравнению с исходным значением в группе терапии препаратом Ингавирин®. Также установлено превосходство исследуемого препарата, проявляющееся в более выраженном или более быстром ослаблении таких проявлений новой коронавирусной инфекции, как общая утомляемость, чувство жара и диарея. В частности, по симптому «общая утомляемость» статистически значимо более низкая доля пациентов с баллом ≤ 1 , а также более выраженное снижение балла в группе терапии препаратом Ингавирин® наблюдались уже в дни 2–4. По симптому «чувство жара» – в день 4. Приведенные результаты позволяют сделать заключение о способности препарата Ингавирин® в короткие сроки благоприятно влиять на проявления интоксикационных симптомов при COVID-19.

Также было выявлено положительное влияние препарата Ингавирин® и на катаральные симптомы: кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа, снижение обоняния. Уже к 7-му дню исследования общая доля пациентов с клиническим улучшением (≤ 1 балл) по каждому из 16 симптомов шкалы COVID-19 по сравнению с исходным значением в группе препарата Ингавирин® была статистически значимо большей, чем в группе плацебо.

Анализ ВКТ по параметру «Оценка статуса пациента» (оценка тяжести состояния пациента по шкале ВОЗ, отражающей необходимость респираторной поддержки и госпитализации пациента) продемонстрировал отсутствие статистически значимой разницы между группами сравнения.

При этом на кривых Каплана–Мейера (рис. 3) значения вероятности улучшения на одну категорию и более по шкале ВОЗ в группе препарата Ингавирин® во всех временных точках стабильно выше, чем в группе плацебо. Полученные данные позволяют говорить о тенденции к более коротко-



Рисунок 3. Вторичные конечные точки. Время до улучшения на одну категорию и более по шкале ВОЗ. Метод Каплана–Мейера. Популяция ИТТ.

му времени до улучшения на одну категорию и более по шкале ВОЗ у пациентов группы препарата Ингавирин® в сравнении с группой плацебо.

Кроме того, в группе применения препарата Ингавирин® не зарегистрированы случаи необходимости респираторной поддержки (оксигенотерапии, ИВЛ, ЭКМО), развития ОРДС, перевода в ОРИТ, а также летальные исходы.

За время проведения исследования были зарегистрированы НЯ у 37 (15,9 %) пациентов: 19 (16,1 %) в группе препарата Ингавирин® и 18 (15,8 %) в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах стали нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, а также нервной системы и желудочно-кишечного тракта.

При этом не было зарегистрировано ни одного случая НЯ с летальным исходом и ни одного случая НЯ, расцененного как связанное с процедурами исследования или с исследуемым препаратом. При оценке ЖВП не выявлено клинически значимых отклонений от нормы, не являющихся проявлениями основного заболевания. Также не было зарегистрировано ни одного значимого отклонения

параметров клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Заключение

Динамика заболеваемости и смертности от COVID-19, которую мы наблюдаем по сегодняшний день, диктует свои правила и оказывает серьезное давление не только на систему здравоохранения, но и на государство и общество в целом [9, 10].

Основной задачей практического здравоохранения является внедрение эффективной и безопасной противовирусной терапии, позволяющей предупредить развитие тяжелого течения заболевания и жизнеугрожающих состояний, что позволит сократить количество госпитализированных пациентов и нагрузку на стационарное звено. При этом, несмотря на последние успехи, арсенал пероральных противовирусных препаратов, способных справиться с поставленной целью, все еще ограничен.

В связи с этим большой интерес представляют результаты проведенного рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин® в терапии ам-

булаторных пациентов с COVID-19 легкого течения. Выводы, полученные в ходе данного исследования, однозначно доказывают превосходство препарата Ингавирин® по сравнению с плацебо в отношении более раннего выздоровления пациентов. А именно, в ходе терапии шанс выздороветь при приеме препарата Ингавирин® больше в 1,46 раза, чем в группе плацебо. Также была установлена статистически значимая разница между группами сравнения в отношении времени от первого приема препарата до клинического выздоровления, в группе препарата Ингавирин® данный показатель был меньше на 47,8 ч.

Результаты анализа ВКТ указывают на превосходство препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном снижении средней температуры тела по сравнению с исходным значением, а также в более выраженном и быстром регрессе интоксикационных (общая утомляемость, чувство жара, диарея) и катаральных (кашель, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа, снижение обоняния) симптомов COVID-19 по сравнению с группой плацебо. На момент завершения курса терапии общая доля пациентов с клиническим улучшением (≤ 1 балл) по каждому симптому шкалы симптомов COVID-19 по сравнению с исходным значением в группе препарата Ингавирин® была статистически значимо больше.

При этом за время проведения исследования ни одному пациенту в группе препарата Ингавирин® не потребовалась респираторная поддержка (необходимость оксигенотерапии, ИВЛ, ЭКМО), не были зафиксированы случаи развития ОРДС, перевода пациента в ОРИТ.

Важно отметить, что Ингавирин® в настоящее время является единственным противовирусным препаратом с изученным влиянием не только на скорость выздоровления, но и на динамику отдельных симптомов COVID-19. Такая инновационная концепция

дизайна клинического исследования соответствует подходу выявления добавленной клинической пользы новых средств в рамках пациентоориентированной парадигмы [11]. Результаты детального изучения влияния препарата Ингавирин® на проявления 16 симптомов COVID-19 позволяют выделить преимущества по сравнению другими доступными пероральными препаратами. Некоторые препараты, рекомендуемые в терапии новой коронавирусной инфекции, способны усилить выраженность субъективных проявлений заболевания – например, для фиксированной комбинации нирматрелвир + ритонавир наблюдалось усиление выраженности диареи и дисгевзии [12].

Отличительной особенностью препарата Ингавирин® является уникальный механизм действия, препятствующий развитию резистентности на уровне репродуктивного цикла вируса. Противовирусное действие препарата Ингавирин® реализуется за счет увеличения экспрессии рецептора интерферона I типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, что, в свою очередь, приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона.

Этот факт является особенно актуальным ввиду неуклонного роста резистентности возбудителей инфекционных заболеваний, и коронавирусов в том числе, к противовирусным препаратам прямого действия [13, 14]. В отдельных экспериментальных и клинических работах представлены данные о потенциальном развитии резистентности SARS-CoV-2 к препаратам фавипиравир и молнупиравир [15].

Важным моментом в подборе противовирусной терапии также является профиль безопасности препарата и соотношение польза/риск. В частности, внимательного изучения требует вопрос широкого назначения молнупиравира в связи с появлением данных о

возможном мутагенном потенциале [16, 17], фавипиравира ввиду способности препарата повышать уровень мочевой кислоты [18] и фиксированной комбинации нирматрелвир + ритонавир за счет влияния ритонавира на метаболизм ряда лекарственных веществ и увеличения риска межлекарственных взаимодействий [19, 20].

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования препарата Ингавирин® в терапии пациентов с COVID-19 продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата. За время исследования не было зарегистрировано ни одного случая НЯ с летальным исходом и ни одного случая НЯ, классифицированного как связанное с процедурами исследования или с исследуемым препаратом. При оценке ЖВП не выявлено клинически значимых отклонений от нормы, не являющихся проявлениями основного заболевания. Также не было зарегистрировано ни одного клинически значимого отклонения параметров клинического и биохимического анализа крови и общего анализа мочи.

Важно отметить, что клинические исследования по оценке противовирусной активности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, проведенные в периоды циркуляции различных штаммов SARS-CoV-2 (в частности альфа, дельта, омикрон), подтвердили эффективность препарата при различной степени тяжести новой коронавирусной инфекции как в стационарном, так и в амбулаторном звене.

Таким образом, на основании полученных результатов исследований при участии госпитальных [6] и амбулаторных пациентов можно сделать статистически обоснованные выводы о превосходстве препарата Ингавирин® над плацебо в терапии COVID-19, а также целесообразности включения препарата в схемы эмпирической противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции.

Выводы

1. В ходе терапии шанс выздороветь при приеме препарата Ингавирин® больше в 1,46 раза, чем в группе плацебо.
2. В группе Ингавирин® по сравнению с группой Плацебо время от первого приема препарата до клинического выздоровления было меньше на 47,8 ч.
3. Установлено статистически значимое более выраженное снижение средней температуры тела по сравнению с исходным значением в группе терапии препаратом Ингавирин®.
4. Установлено превосходство препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном или более быстром регрессе интоксикационных и катаральных симптомов COVID-19.
5. Препарат Ингавирин® характеризуется благоприятным профилем безопасности и переносимости.

Благодарности

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, капсулы, 90 мг у пациентов с COVID-19»: ООО «Научно-исследовательский центр Экобезопасность», Санкт-Петербург; ЗАО «ЮНИМЕД-С», Москва; Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница им. Куваевых», Иваново; ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница» Рязань; ФГБОУ «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Рязань; ООО «Клиника УЗИ 4Д», Пятигорск; ООО «Астарт», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника № 117», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург; Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная городская больница», Новошахтинск; ООО «Медицинский центр Капитал-Полис», Санкт-Петербург; ООО «Семейная клиника», Екатеринбург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника № 112», Санкт-Петербург.

ка № 117», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург; Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения «Центральная городская больница», Новошахтинск; ООО «Медицинский центр Капитал-Полис», Санкт-Петербург; ООО «Семейная клиника», Екатеринбург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Николаевская больница», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника № 112», Санкт-Петербург.

Информация о финансировании

Работа финансировалась АО «Валента Фарм» (Россия).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Список литературы:

1. Рюленс М, Ваутерс Я. COVID-19: испытания и потрясения для глобального управления в сфере здравоохранения. Вестник международных организаций. 2021;16(2):70-98. DOI: 10.17323/1996-7845-2021-02-05
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022.
3. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Dec;80(18):1929-1946. DOI: 10.1007/s40265-020-01421-w
4. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛН, Щелканов МЮ, Бурцева ЕИ, Исаева ЕИ, Малышев НА, и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический архив*. 2009;3:54-57.
5. Колобухина ЛВ, Щелканов МЮ, Прошина ЕС, Кириллов ИМ, Кружкова ИС, Богданова ВС, и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А(H1N1)pdm09. *Вопросы вирусологии*. 2012;S1:189-198.
6. Малявин АГ, Крихели НИ, Рогова ИВ, Асадулин ПО, Кучер СА, Харьковский ВА. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. *Терапия*. 2021;5: 22-32. DOI: 10.18565/therapy.2021.5.22-32
7. FDA. Guidance document. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention, Guidance for Industry. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-developing-drugs-and-biological-products-treatment-or-prevention>
8. FDA. Guidance document. Assessing COVID-19-Related Symptoms in Outpatient Adult and Adolescent Subjects in Clinical Trials of Drugs and Biological Products for COVID-19 Prevention or Treatment, Guidance for Industry. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessing-covid-19-related-symptoms-outpatient-adult-and-adolescent-subjects-clinicaltrials-drugs>
9. Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bull Natl Res Cent*. 2020;44(1):86. DOI: 10.1186/s42269-020-00341-9
10. Колбин АС, Белоусов ДЮ, Гомон ЮМ, Балыкина ЮЕ, Иванов ИГ. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика*. 2020;1:35-44. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-35-44
11. Журавлева МВ, Мудунов АМ, Улумбекова ГЭ. Вектор на персонализированную медицину: от внедрения в практику до ожидаемых результатов. ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. *Вестник ВШОУЗ*. 2021;7(4):51-63. DOI: 10.33029/2411-8621-2021-7-4-51-63
12. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. DOI: 10.1056/NEJMoa2118542
13. Романовская АА, Дурыманов АМ, Шаршов КА, Зайковская АВ, Суслопаров ИМ, Шестопалов АМ, и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа а(H1N1), вызвавших заболевания в апреле-мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток MDCK. *Антибиотики и химиотерапия*. 2009; 54(5-6):41-47.

14. Кичатова ВС, Кюрегян КК. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019;8(2):64-71. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12009
15. Negru PA, Radu AF, Vesa CM, Behl T, Abdel-Daim MM, Nechifor AC, Endres L, et al. Therapeutic dilemmas in addressing SARS-CoV-2 infection: Favipiravir versus Remdesivir. Biomed Pharmacother. 2022 Mar;147:112700. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112700
16. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19a meta-analysis. Ann Med. 2022 Dec;54(1):516-523. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936
17. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. β -d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. J Infect Dis. 2021 Aug 2;224(3):415-419. DOI: 10.1093/infdis/jiab247
18. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? J Virus Erad. 2020 Apr 30;6(2):45-51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9
19. Лиманова ОА, Громова ОА, Федотова ЛЭ. Комбинированная оральная контрацепция и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): вопросы взаимодействия лекарственных средств. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2020;3:30-39. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-3-30-39
20. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. Clin Infect Dis. 2022 Mar 4;ciac180. DOI: 10.1093/cid/ ciac180

Информация о соавторах:

Горелов Александр Васильевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

E-mail: agorelov_05@mail.ru

Малявин Андрей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника управления науки Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

E-mail: maliavin@mail.ru

Антонова Елизавета Андреевна, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 112».

E-mail: Elizaveta.antonova.md@gmail.com

Побединская Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница им. Куваевых».

E-mail: tpobedinskaya@mail.ru

Глобенко Александр Александрович, медицинский директор АО «Валента Фарм».

E-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com

Капашин Алексей Валерьевич, руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований АО «Валента Фарм».

E-mail: aleksey.kapashin@valentapharm.com

Information about co-authors:

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, deputy director for research at the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Al. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

E-mail: agorelov_05@mail.ru

Andrey G. Malyavin, MD, PhD, DSc, Professor, deputy head of the Department of Science, Al. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

E-mail: maliavin@mail.ru

Elizaveta A. Antonova, City Polyclinic No 112, Saint Petersburg

E-mail: Elizaveta.antonova.md@gmail.com

Tatyana A. Pobedinskaya, PhD, MD, associate Professor, Kuvaevs' Clinical Hospital of Ivanovo.

E-mail: tpobedinskaya@mail.ru

Aleksandr A. Globenko, medical director in 'Valenta Pharm'.

E-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com

Aleksey V. Kapashin, head of the group for the development and analysis of clinical trial documents in 'Valenta Pharm'.

E-mail: aleksey.kapashin@valentapharm.com

Впервые опубликовано в © Издательстве «Династия», 2022

НОВИНКА! СИРОП ИНГАВИРИН®

БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ



Ингавирин®
помогает бороться
с разными вирусами
гриппа и ОРВИ


ПРОИЗВЕДЕНО В ИТАЛИИ




VALENTA

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО
ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

Ингавирин® сироп 30 мг/5мл

имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусная инфекция) у взрослых и детей от 3 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

ДЕТИ 3-6 ЛЕТ	ДЕТИ СТАРШЕ 7 ЛЕТ	ВЗРОСЛЫЕ 18+
30 мг (5 мл)	60 мг (10 мл)	90 мг (15 мл)
1 раз в день		
5 дней	5-7 дней	5-7 дней
При выраженных симптомах и наличии сопутствующих заболеваний:		
60 мг (10 мл) 3 дня, 30 мг (5 мл) еще 2 дня	120 мг (20 мл) 3 дня, 60 мг (10 мл) еще 2-4 дня	180 мг (30мл) 3 дня, 90мг (15 мл) 2-4 дня



- Объем 90 мл
- Грушевый вкус
- С мерным шприцем
- Без сахара, красителей, спирта

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 3 лет.

Нежелательные реакции: Редко аллергические реакции

Условия отпуска из аптек: Без рецепта



ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА
«ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН,
050009, Г. АЛМАТЫ, ПР. АБАЯ, ДОМ 151, ОФ. 1106
ТЕЛ.: +7 (727) 3341551, ASIA@VALENTAPHARM.COM

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
ПРЕПАРАТА ИНГАВИРИН СИРОП:
РК-ЛС-5Nº025162
от 02.09.21г. до 02.09.26 г.

Ингавирин®

doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-130-135

Описание клинического случая серонегативной целиакии у девочки 5 лет



А.Т. Камилова, Н.Д. Азимова, Д.Х. Дустмухамедова,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
педиатрии, Ташкент, Республика Узбекистан

Введение. Целиакия – это иммуноопосредованное системное заболевание, которое определяется как непереносимость глютена и соответствующих проламинов в слизистой оболочке тонкой кишки у генетически предрасположенных детей и характеризуется развитием атрофической энтеропатии. Серонегативная форма целиакии, при которой не определяются серологические маркеры, но наблюдаются развитие соответствующей симптоматики и эффект от безглютеновой диеты, все еще остается диагностической и терапевтической дилеммой.

Цель работы – провести анализ клинического случая ребенка с серонегативной целиакией.

Результаты. Заболевание у ребенка дошкольного возраста до установления окончательного диагноза имело тяжелое течение за счет хронической диареи и выраженного метеоризма. Девочка несколько раз получала амбулаторное лечение по месту жительства с кратковременным положительным эффектом, в динамике состояние ухудшалось: ребенок похудел, перестал ходить. В возрасте 5 лет была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Ташкент), где на фоне нормальных значений антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG, нормальных значений общего IgA, изменений в биоптатах слизистой пост-бульбарного отдела луковицы двенадцатиперстной кишки, характерных для Marsh III, и наличия гаплотипа HLA DQ2 была предположена серонегативная целиакия. Девочке была назначена безглютеновая диета, проведена симптоматическая медикаментозная терапия. В динамике состояние улучшилось. Через 12 мес. при повторном визите гастроинтестинальная симптоматика отсутствовала, физическое развитие соответствовало возрасту, что позволило подтвердить диагноз серонегативной целиакии.

Выводы. Данный клинический случай у девочки с классической формой целиакии и выраженной атрофией слизистой залуковичного отдела тонкой кишки сопровождался нормальными значениями анти-tTG и общего IgA. Лечение безглютеновой диетой было очень эффективным: через 12 мес. девочка полностью компенсировала дефицит веса и улучшила показатели лабораторных исследований.

Ключевые слова: целиакия, мальабсорбция, дети, диарея, безглютеновая диета.

Для цитирования: Камилова А.Т., Азимова Н.Д., Дустмухамедова Д.Х. Описание клинического случая серонегативной целиакии у девочки 5 лет. Медицинский совет. 2022;16(12):130–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-130-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Согласие пациента на публикацию: получено письменное информированное согласие на использование материалов от матери пациентки.

Description of a clinical case of seronegative celiac disease in a 5-year-old girl

Altinoy T. Kamilova, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@yahoo.com

Noiba D. Azimova, <https://orcid.org/0000-0002-2435-7093>, noiba.shakhova@gmail.com

Dinora Kh. Dustmukhamedova, dustm1979@mail.ru

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

Introduction. Celiac disease is an immuno-mediated systemic disease, which is defined as intolerance to gluten and the corresponding prolamins in the mucous membrane of the small intestine in genetically predisposed children, and is characterized by the development of atrophic enteropathy. The seronegative form of celiac disease, in which serological markers are not determined, but the development of appropriate symptoms and the effect of gluten-free diet (GFD) is observed, still remains a diagnostic and therapeutic dilemma.

Objectives. Analysis of a clinical case of a child with seronegative celiac disease (SNCD).

Results. The disease in a young child before the final diagnosis was severe due to chronic diarrhea and severe flatulence. The girl received outpatient treatment at the place of residence several times with a short-term positive effect,

the condition worsened in dynamics: the child lost weight, stopped walking. At the age of 5, she was hospitalized in the gastroenterology department of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics, where, on the bases of normal values of antibodies to tissue transglutaminase and total IgA and IgG (анти-tTG IgA and G), changes in biopsies of the mucosa of the postbulbary department of the duodenal bulb, characteristic of Marsh 3, and the presence of HLA DQ2, seronegative celiac disease was supposed to diagnose. The girl was prescribed GFD, symptomatic drug therapy was performed. The dynamics of the condition has improved. After 6 months, at the second visit, there were no gastrointestinal symptoms, physical development corresponded to age, what could help to confirm diagnosis of seronegative celiac disease.

Conclusions. This clinical case in a girl with a classic form of celiac disease and severe atrophy of the mucosa of the bulbous small intestine, HLA DQ2, was accompanied by normal values of анти-tTG and total IgA. Treatment of a gluten-free diet was very effective: the girl fully compensated for weight deficiency and laboratory tests.

Keywords: celiac disease, malabsorption, children, diarrhea, gluten-free diet.

For citation: Kamilova A.T., Azimova N.D., Dustmukhamedova D.Kh. Description of a clinical case of seronegative celiac disease in a 5-year-old girl. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(12):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-130-135>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Basic patient privacy consent: written informed consent for the use of materials was obtained from the patient's mother.

Введение

Целиакия – это иммуноопосредованное системное заболевание, которое определяется как непереносимость глютена и соответствующих проламинов в слизистой оболочке тонкой кишки у генетически предрасположенных детей и характеризуется развитием атрофической энтеропатии у генетически предрасположенных лиц [1–4].

Поражение тонкой кишки является главенствующим симптомом заболевания. После приема глютеносодержащих продуктов увеличиваются количество интраэпителиальных лимфоцитов и иммунный ответ, что приводит к структурным изменениям в кишечнике, таким как уплотнение (атрофия) ворсинок и удлинение (гиперплазия) крипт [1, 5–7].

Повышение анти-tTG IgA выявляется у подавляющего большинства пациентов (чувствительность от 95 до 98 %), однако небольшая часть пациентов с целиакией может иметь отрицательную серологию, и в этих случаях диагноз зависит от типичной гистопатологии тонкой кишки наряду с HLA-DQ2 и (или) HLA-DQ8 и исключения других причин энтеральной атрофии, что является обязательным требованием при подозрении на диагноз серонегативной целиакии (СНЦ) (рис. 1)¹ [8–12].

Обязательным условием для подтверждения СНЦ является улучшение гистологии после безглютеновой диеты (БГД). Тем не менее БГД рекомендуется только после исключения других диагнозов,

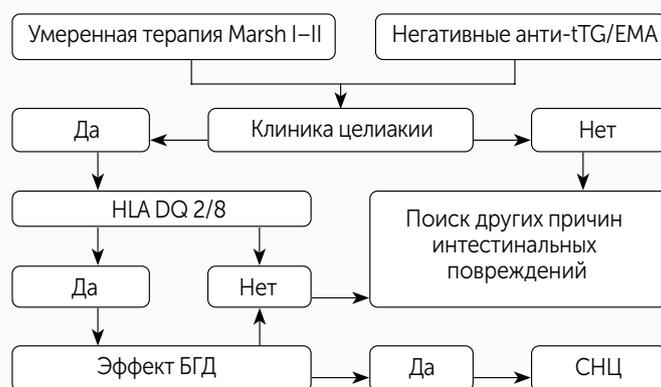


Рисунок 1. Алгоритм диагностики серонегативной целиакии [11]

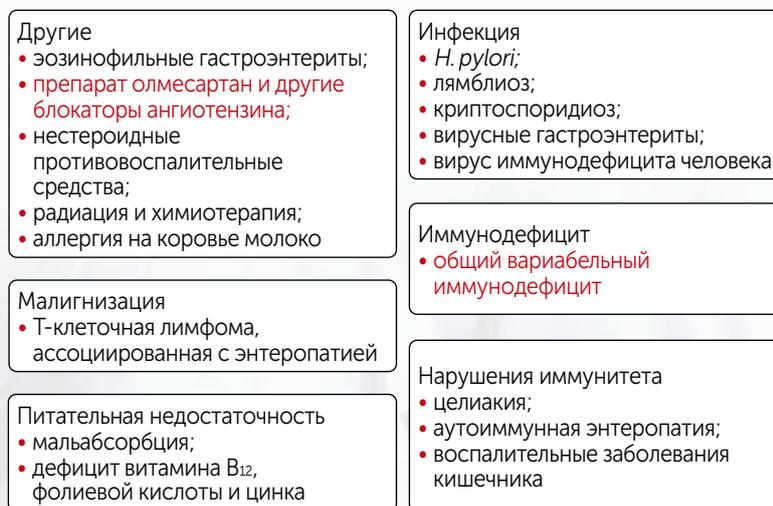


Рисунок 2. Причины атрофии ворсинок тонкой кишки [13–15]

поскольку серонегативная атрофия ворсинок вызывается многими различными патологическими факторами (рис. 2) [13–15]. Повторный осмотр и анализ ворсинок должны проводиться после 12 мес. БГД [16].

Исследование серонегативной атрофии ворсинок тонкой кишки,

которое проводилось в Великобритании, показало довольно высокую частоту встречаемости – 31 % (62 из 200 больных) случаев СНЦ среди всех обследованных [17].

По данным индийских исследователей, частота встречаемости СНЦ составляет 4,16 % случаев

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321517/>.

(13 из 312 пациентов) [10]. Итальянские ученые определяли СНЦ у 2 % детей от общего количества больных [16, 18, 19]. В работе U. Volta et al. [16] СНЦ была установлена в 1,7 % случаев, но в эту группу авторы включили также детей с селективным дефицитом IgA [18].

Существует предположение, что серонегативность связана с затруднением прохождения аутоантител к глютену, продуцируемых в кишечнике, в кровоток. Продукция антител у людей с целиакией происходит в слизистой оболочке кишечника, о чем свидетельствует наличие иммунных комплексов, обнаруживаемых с помощью иммунофлуоресценции. Аутоантитела последовательно проникают в кровеносные сосуды через слизистую оболочку [20]. Однако при СНЦ антитела не могут проходить через собственную пластинку и не попадают в кровоток. В связи с этим было показано, что в СНЦ анти-tTG IgA имеет большое сродство со своим антигеном. Следовательно, они прочно связываются с tTG2, вызывая отложения иммунных комплексов, неспособных проходить в кровоток. Глубокая связь «антиген – антитело» может объяснить отрицательность серологических тестов [21, 22].

Еще одно объяснение серонегативности при целиакии может быть связано с незрелостью иммунной системы, в частности, с дефицитом иммуноглобулинов, на-

пример, с селективным дефицитом IgA [23 - 25].

Приводим собственное наблюдение серонегативного варианта целиакии.

Клинический случай

Больная Б., 5 лет, обратилась в отдел гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии (Ташкент) с жалобами, со слов матери, на частый жидкий водянистый стул до 5 раз в сутки, вздутие живота, снижение веса, беспокойство и раздражительность.

Из анамнеза: ребенок от третьей беременности и родов. Беременность протекала на фоне токсикоза. Брак неродственный. Наследственность не отягощена. Роды протекали без осложнений. Девочка родилась физиологическим путем на 39-й неделе гестации с массой тела 3500 г, длиной тела 50 см. К груди приложена сразу. До 1,5 года мать кормила только грудным молоком. Затем ребенок был переведен на смешанное питание (блюда, печенье и пшеничный хлеб), кормился грудью до 2 лет.

В возрасте 2,5 года появились частый жидкий стул, вздутие живота. Были назначены ферментные препараты поджелудочной железы и пробиотики. После этого девочке стало на короткое время лучше, стул нормализовался, но живот не уменьшился в размерах. С этого

времени у девочки стул нарушался каждый месяц, к тому же добавлялась периодическая рвота. В возрасте 5 лет ребенок перестал ходить.

При осмотре состояние средней тяжести, масса тела 12 кг (дефицит веса –2 СО (стандартного отклонения), рост 94 см (дефицит –3 СО), МРИ (массо-ростовой индекс) –2 СО по критериям Всемирной организации здравоохранения [16]. Девочка очень вялая, раздражительная, на контакт идет с неохотой. Подкожно-жировая клетчатка развита слабо, мышечный тонус снижен. Кожа сухая, визуализируются пролежни на ягодицах. Имеются периферические отеки на стопах, шелушение на голени обеих ног (рис. 3а, 3б, 4).

Ребенок самостоятельно не ходит. Полость рта чистая, слизистая розовая, язык влажный. Аппетит повышенный. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные. Костная система без деформации. Молочные зубы полностью прорезались. Повышенного потоотделения не наблюдалось. Дыхание не учащено, без участия вспомогательной мускулатуры, частота дыхательных движений 30 в мин. В легких аускультативно жесткое дыхание. Сердцебиение ритмичное, тоны приглушены. Пульс 100 в мин. Живот увеличен в объеме, вздут, симметричный, сосудистая сеть не визуализируется, участвует в акте дыхания (рис. 3б). При пальпации живот мягкий, безболезненный. Пе-



Рисунок 3. Состояние ребенка при поступлении. Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени



Рисунок 4. Отек и шелушение на коже нижних конечностей

чень и селезенка не увеличены. Стул 2 раза в сутки, оформленный. Мочепускание свободное.

Был проведен ряд лабораторных и инструментальных исследований: гемоглобин 110 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,8, лейкоциты 3,4, палочкоядерные нейтрофилы 4 %, сегментоядерные нейтрофилы 59,0, эозинофилы 3,0 %, лимфоциты 30,0 %, моноциты 4,0 %, скорость оседания эритроцитов 6 мм/с. В биохимическом анализе отмечались: общий белок 64 г/л, щелочная фосфатаза 151 Ед/л (норма для 1 года – 9 лет 350 Ед/л), аланинаминотрансфераза 25 ммоль/л, аспаргатаминотрансфераза 33 ммоль/л (норма для 4–7 лет АЛТ <29 Ед/л, АСТ <48 Ед/л), амилаза – 62 Ед/л (норма для 4–17 лет 21–110 Ед/л), мочевины 6,5 ммоль/л (норма до 6 лет 1,4–6,4 ммоль/л), креатинин 67 ммоль/л (норма до 6 лет 27–62 ммоль/л).

Общий анализ мочи: белок (абс.), лейкоциты 1–2/1, эритроциты 7–8/1, кристаллы мочевой кислоты +. Удельный вес 1012 г/л.

Коагулограмма в пределах референсных значений. Осмотр оториноларинголога: субатрофический ринит. Иммуноферментный анализ на вирус иммунодефицита человека отрицательный.

Анти-tTG IgA 10,2 Ед/мл (норма <20 Е/мл). Анти-tTG IgG 10,0 Ед/мл (норма <20 Ед/мл). Общий IgA 1,20 г/л (норма для 3–8 лет 0,66–1,69 г/л).

В анализе кала мышечные волокна, крахмал, кристаллы, раститель-

ная клетчатка в большом количестве.

На ультразвуковом исследовании органов пищеварения отмечались расширение петель кишечника, утолщение стенок кишечника 3,5 см, пневматоз кишечника.

Пассаж: на обзорной рентгенограмме органов брюшной полости определяются умеренные интралюминальные газы в петлях кишечника вперемежку с кишечным содержимым. Свободный газ и чаши Клойбера не визуализируются. Натощак *per os* принято 200 мл бариевой взвеси. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходит. В момент тугого наполнения желудок имеет горизонтальный тип расположения, округлой формы. В положении Тренделенбурга гастроэзофагиальный рефлюкс не отмечается. Через 15 мин основная часть контрастного вещества (КВ) сохраняется в просвете желудка, часть – в проекции тонкой кишки. Через 1 ч КВ в петлях тонкой кишки, стенки которой замыты секретом. Через 3 ч КВ неравномерно распределено в подвздошной кишке. Через 6 ч КВ неравномерно распределено в восходящем и нисходящем отделе толстого кишечника. Через 24 ч вперемежку с интралюминальными газами распределено в петлях толстой кишки.

Фиброэзофагогастродуоденоскопия: пищевод свободно проходит, просвет емкий, слизистая бледная, поверхность гладкая. Флебэктазии пищевода нет. Кардиальное кольцо смыкается. Желудок относительно больших размеров, в

просвете наличие застойной пищи в большом количестве, что значительно затрудняет осмотр. Слизистая желудка бледная, складки низкие, их рельеф сохранен. При инсуффляции расправление полное, перистальтика прослеживается. Пилорус округлой формы, свободно проходит прибором. В просвете двенадцатиперстной кишки большое количество пищевых масс. Постбульбарный отдел проходит прибором, в просвете пищевые массы, слизистая по типу мозаичности, бледной окраски, складки низкие, симметричные, равновеликие. Взята биопсия с 4 мест, кровотечения не отмечалось.

Результат биопсии: слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки деформирована, в ней ворсинки неравномерной длины и толщины, покровный эпителий ворсинок уплощенной и десквамированной формы, среди них встречается множество бокаловидных клеток. Крипты несколько расширены, энтероциты в состоянии умеренной активности и с воспалительной дисплазией. Ворсинки атрофичные, имеют разные формы и величины, покровный эпителий высокий с расширением цитоплазмы и гиперхромазией ядер. В собственной пластинке определяются очаги кровоизлияния, отека и очаговой воспалительной инфильтрации (рис. 5). Также отмечается формирование лимфоидных фолликулов (рис. 6) с герминативным центром (рис. 7), которые инфильтрируют

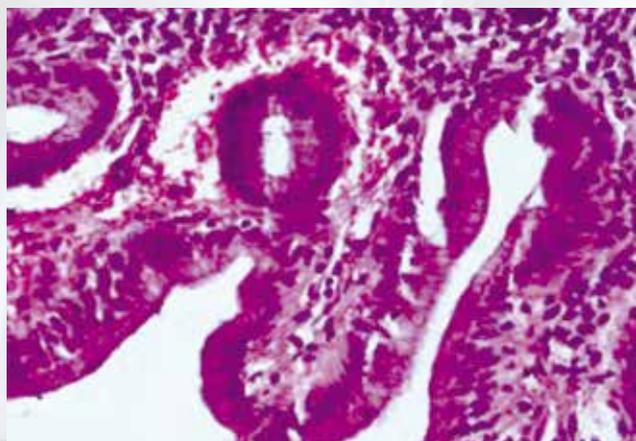


Рисунок 5. Кровоизлияния и лимфогистиоцитарный воспалительный инфильтрат в собственной пластинке двенадцатиперстной кишки

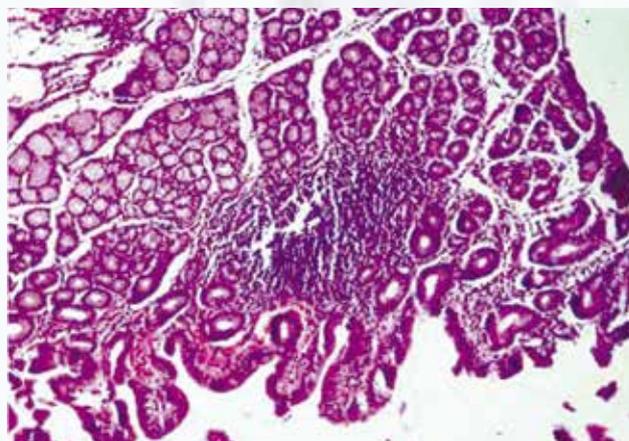


Рисунок 6. Лимфоидные фолликулы в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

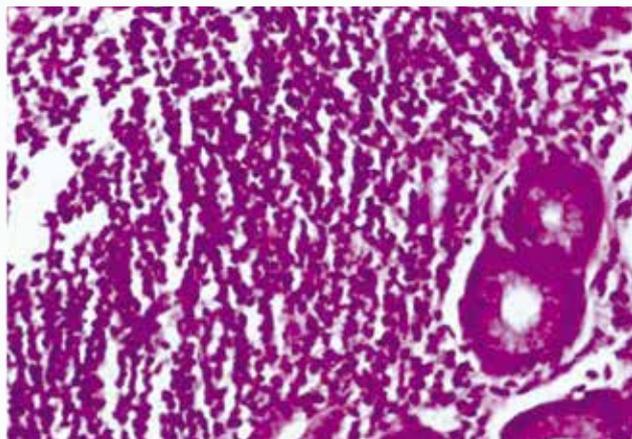


Рисунок 7. Лимфоидные фолликулы с герминативным центром в собственной пластинке слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки



Рисунок 8. Состояние через 12 месяцев соблюдения безглютеновой диеты

интерстиции железистых крипт. Крипты и дуоденальные железы гиперплазированы.

Морфометрия: длина ворсинок 134 мкм, глубина крипт 369 мкм, соотношение В/К 0,36. Лимфоидная инфильтрация собственной оболочки – 148. Описанная картина соответствует морфологическим изменениям тонкой кишки по Marsh III.

Генетический анализ: HLA 2-го класса: DQA1*0201* 0501, DRB1*07*11, DQB1*02*0301.

Клинический диагноз: целиакия, серонегативная форма, активная фаза, среднетяжелое течение. Осложнение: белково-энергетическая недостаточность среднетяжелой степени; анемия 1-й ст.

Пациентка была переведена на БГД. Из медикаментов получала частичное парентеральное питание, препараты цинка, фолиевую кислоту, метронидазол в связи с наличием слизи в стуле в большом количестве, а также клиникой синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, что проявлялось длительной диареей и выраженным вздутием живота. Наружно на область голени применяли детский крем.

Пациентка находилась на лечении в отделении гастроэнтерологии и нутрициологии на протяжении 14 дней, в течение данного периода состояние девочки улучшилось: она стала активной, начала ходить, беспокойство уменьшилось. Отеков

нет. Частота стула сократилась до 3 раз в сутки, стул принял оформленный характер, прибавка массы составила 700 г.

Матери были даны дальнейшие рекомендации по ведению ребенка: соблюдение аглютеновой диеты, лечение препаратами железа.

Девочка была осмотрена через 12 мес. За указанный период на фоне аглютеновой диеты она прибавила в массе 10 кг и выросла на 14 см, т.е. имеющаяся до этого белково-энергетическая недостаточность была полностью устранена. На коже также была отмечена положительная динамика, высыпания и шелушение отсутствовали. Частота стула не превышала возрастную норму, а в общем анализе крови и кала не было зафиксировано каких-либо отклонений (рис. 8а и 8б).

Таким образом, среди всех больных целиакией серонегативная форма считается редким случаем, и данную форму можно подозревать при типичной клинической картине заболевания, соответствии гистологических изменений, наличии генетической предрасположенности к целиакии, положительном результате от БГД, наблюдаемом в течение года, и отрицательных значениях анти-tTG [16, 18].

Тем не менее СНЦ остается одной из наиболее распространенных причин серонегативной атрофии ворсинок. Необходимо соблюдать определенные критерии диагностики данного состояния, ведь свое-

временное выявление таких больных имеет важное значение, поскольку ограниченные опубликованные данные свидетельствуют о высокой смертности среди пациентов с серонегативной атрофией ворсинок [18]. БГД остается основой лечения при СНЦ, но другие причины атрофии ворсинок, не связанные с употреблением глютена, должны быть тщательно исключены, чтобы избежать назначения необоснованного пожизненного БГД пациентам с серонегативной атрофией ворсинок [18].

Несмотря на то что многие авторы описывают случаи СНЦ в своих исследованиях, такие сообщества, как NASPGHAN (North American Society For Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition) и ESPGHAN (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition), пока не решили выделять эту разновидность целиакии. Это показывает необходимость дальнейшего тщательного изучения данной патологии.

Выводы

У девочки классическая форма целиакии с выраженной атрофией слизистой залуковичного отдела тонкой кишки сопровождалась нормальными значениями анти-tTG и общего IgA. Лечение БГД было очень эффективным: через 12 мес. девочка полностью компенсировала дефицит массы тела и улучшила показатели лабораторных исследований.

Список литературы:

1. Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
2. Lindfors K., Ciacci C., Kurppa K., Lundin K.E.A., Makharia G.K., Mearin M.L. et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0054-z>.
3. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Калинина Е.Ю., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии.* 2019;17(6):14–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Kalinina E.Yu., Belmer S.V., Khavkin A.I. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(6):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-6-14-22>.
4. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
5. Dhawan A., Agarwal A., Mulder C.J., Makharia G.K. Celiac disease in the East and the West: Bridging the gaps between the guidelines and their implementation in daily practice is mandatory. *Indian J Gastroenterol.* 2019;38(3):185–189. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00970-7>.
6. Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины.* 2016;44(6):661–668. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>. Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabelnikova E.A., Krums L.M. et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanac of Clinical Medicine.* 2016;44(6):661–668. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>.
7. Камилова А.Т., Азизова Г.К., Геллер С.И. Современное состояние диагностики целиакии в Узбекистане: проблемы и решения. *Вопросы детской диетологии.* 2021;19(4):15–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>. Kamilova A.T., Azizova G.K., Geller S.I. Current state of celiac disease diagnosis in Uzbekistan: problems and solutions. *Pediatric Nutrition.* 2021;19(4):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
8. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–676. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.79>.
9. Rostami K., Kerckhaert J., Tiemessen R., von Blomberg B.M., Meijer J.W., Mulder C.J. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):888–894. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.983.f.x>.
10. Dhingra K., Maharshi S., Sapra B., Ratra S., Sharma S.S., Nijhawan S. Seronegative Celiac Disease; Frequently Encountered Yet Undiagnosed Clinical Entity. *Middle East J Dig Dis.* 2021;13(1):35–42. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2021.201>.
11. Ríos León R., Crespo Pérez L., Rodríguez de Santiago E., Roy Ariño G., De Andrés Martín A., García Hoz Jiménez C. et al. Genetic and flow cytometry analysis of seronegative celiac disease: a cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(5):563–570. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1608466>.
12. Schieppatti A., Sanders D.S., Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):154–158. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000436>.
13. Owen D.R., Owen D.A. Celiac Disease and Other Causes of Duodenitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(1):35–43. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0608-RA>.
14. DeGaetani M., Tennyson C.A., Leibold B., Lewis S.K., Abu Daya H., Arguelles-Grande C. et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):647–653. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.45>.
15. Elshahry N.A. Celiac Disease. In: Kumar V., Salgado A.A., Athari S.S. (eds.). *Inflammation in the 21st Century.* London: IntechOpen; 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97834>.
16. Volta U., Caio G., Boschetti E., Giancola F., Rhoden K.J., Ruggeri E. et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1018–1022. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.05.024>.
17. Aziz I., Peerrally M.F., Barnes J.H., Kandasamy V., Whiteley J.C., Partridge D. et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000–2015). *Gut.* 2017;66(9):1563–1572. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312271>.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Камилова Алтиной Турсуновна, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Талант, д. 3; okamilova@yahoo.com

Азимова Ноиба Джамалитдиновна, младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Талант, д. 3; noiba.shakhova@gmail.com

Дустмухамедова Динора Хамидовна, врач-ординатор отделения гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Талант, д. 3; dustm1979@mail.ru

Information about the authors:

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@yahoo.com

Noiba D. Azimova, Junior Researcher, Department of Gastroenterology and Nutrition, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; noiba.shakhova@gmail.com

Dinora Kh. Dustmukhamedova, Resident Physician of the Department of Gastroenterology and Nutrition, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Pediatrics; 3, Talant St., Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; dustm1979@mail.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2022;16(12):130–135

Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2

С.В. Бельмер¹, Г.В. Волынец², А.В. Горелов³, М.М. Гурова^{4,5}, А.А. Звягин⁶, Е.А. Корниенко⁴, В.П. Новикова⁴, Д.В. Печкуров⁷, В.Ф. Приворотский⁴, А.А. Тяжева⁷, Р.А. Файзуллина⁸, А.И. Хавкин², С.И. Эрдес⁹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

³ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минздрава России, Белгород, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Клинические рекомендации по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей подготовлены группой экспертов, ведущих отечественных специалистов в области детской гастроэнтерологии, которые обобщили зарубежные рекомендации и отечественный опыт, предложив тактику действий врача-педиатра в условиях повседневной практики. Во второй части рекомендаций обсуждаются функциональные нарушения, сопровождающиеся абдоминальной болью: функциональная тошнота и рвота, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, функциональная абдоминальная боль. Уточнены определения, классификация и критерии диагностики функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника с позиции современных представлений. Кроме того, определены актуальные принципы терапии. Диагнозы функциональной тошноты и рвоты, а также функциональной абдоминальной боли редко устанавливаются в отечественной педиатрической практике, в связи с чем представленная подробная информация об этих заболеваниях имеет особое значение для практического врача.

Ключевые слова: дети, функциональные расстройства, срыгивания, колики, гастроэзофагеальный рефлюкс, функциональная диспепсия, функциональная абдоминальная боль, синдром раздраженного кишечника, билиарная дисфункция, функциональный запор.

Для цитирования: Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В., Гурова М.М., Звягин А.А., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Печкуров Д.В., Приворотский В.Ф., Тяжева А.А., Файзуллина Р.А., Хавкин А.И., Эрдес С.И. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65(5): 100–111. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–100–111

Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2

S.V. Belmer¹, G.V. Volynets², A.V. Gorelov³, M.M. Gurova^{4,5}, A.A. Zvyagin⁶, E.A. Kornienko⁴, V.P. Novikova⁴, D.V. Pechkurov⁷, V.F. Privorotskiy⁴, A.A. Tyazheva⁷, R.A. Fayzullina⁸, A.I. Khavkin², S.I. Erdes⁹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

⁶Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia; ⁷Samara State Medical University, Samara, Russia;

⁸Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

A group of experts, leading specialists in the field of pediatric gastroenterology have prepared clinical recommendations for the diagnosis and treatment of functional digestive disorders in children; they have summarized the international recommendations and domestic experience, suggesting the tactics of in everyday pediatrician's practice. The second

part of the guidelines discusses functional disorders with abdominal pain: functional nausea and vomiting, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, functional abdominal pain. The authors have clarified the definitions, classification and criteria for the diagnosis of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome taking into account actual concepts. They also have defined current therapeutic principles. The diagnosis of functional nausea and vomiting, as well as functional abdominal pain, is rarely found in our pediatric practice, and therefore the detailed information provided on these diseases is of particular importance for a practitioner.

Key words: children, functional disorders, regurgitations, colic, gastroesophageal reflux, functional dyspepsia, functional abdominal pain, irritable bowel syndrome, biliary dysfunction, functional constipation

For citation: Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V., Gurova M.M., Zvyagin A.A., Kornienko E.A., Novikova V.P., Pechkurov D.V., Privorotskiy V.F., Tyazheva A.A., Fayzullina R.A., Khavkin A.I., Erdes S.I. Functional digestive disorders in children. Guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65(5): 100–111 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111

Функциональная тошнота и рвота

1. Определение

1.1. Тошнота – это субъективный симптом неприятного ощущения надвигающейся потребности в рвоте, обычно испытываемого в эпигастрии или горле. Рвота – это мощное, активное поступление желудочного и кишечного содержимого в ротовую полость и наружу; при этом сокращаются мышцы живота и грудной клетки (МКБ-X R 11; Rome IV H1b). Рвоту следует отличать от регургитации (срыгивания) и руминации (Rom IV) [1, 2]. Данная форма функциональных расстройств у детей в Римских критериях выделена впервые [2, 3].

2. Эпидемиология

2.1. В литературе отсутствуют данные по распространенности изолированной тошноты и изолированной рвоты, а также сочетания этих симптомов у детей [1, 2].

2.2. Имеются отдельные сообщения, в которых функциональная тошнота и функциональная рвота встречались у 0,7 % детей в возрасте 8–18 лет, функциональная тошнота у 3,4 % [4–7].

3. Классификация

Не разработана.

4. Патопатология

4.1. Тошнота и рвота возникают в результате сложных взаимодействий между желудочно-кишечным трактом, центральной нервной системой и вегетативной нервной системой. Афферентные пути из желудочно-кишечного тракта через блуждающий нерв, вестибулярную систему и триггерную зону хеморецептора проецируются на ядро солитариуса, которое передает сигналы на центральный генератор паттернов, чтобы инициировать множественные нисходящие пути, что приводит к симптомам тошноты и рвоты [6].

Полученные в последнее время данные показывают, что, несмотря на тесную связь, центральные пути тошноты и рвоты частично различаются и тошнота больше не считается только предпоследней стадией рвоты, а также центральный путь хронической тошноты отличается от такового при острой тошноте и очень похож на путь нейропатической боли [6].

4.2. Нарушения вегетативной нервной системы имеют большое значение для формирования указанных расстройств. Некоторые пациенты с функциональной тошнотой и рвотой испытывают такие симптомы, как потливость, головокружение, бледность,

тахикардия. Некоторые дети испытывают тошноту только рано утром, а когда они «спят подольше», тошнота не возникает (Rome IV).

5. Диагностика

5.1. Диагностические критерии функциональной тошноты включают соответствие всем следующим критериям в течение последних не менее 2 мес перед диагностикой (Rome IV) [1,2]:

- беспокоящая тошнота как преобладающий симптом, возникающий по крайней мере дважды в неделю и, как правило, не связанный с приемом пищи;
- не постоянно ассоциируется с рвотой;
- после надлежащей оценки тошнота не может быть полностью объяснена другими медицинскими состояниями.

5.2. Диагностические критерии функциональной рвоты включают соответствие всем следующим критериям в течение последних не менее 2 мес перед диагностикой (Rome IV) [1, 2]:

- в среднем 1 эпизод рвоты или более в неделю;
- отсутствие самоиндуцированной рвоты или критериев расстройства пищевого поведения либо руминации;
- после надлежащей оценки рвота не может быть полностью объяснена другими медицинскими состояниями.

5.3. В Римских критериях IV функциональная тошнота и функциональная рвота рассматриваются как отдельные события, но пациенты с хронической тошнотой обычно жалуются на умеренную рвоту с различной частотой. Наличие сильной рвоты в дополнение к тошноте представляет собой иную ситуацию, при которой следует исключать заболевания центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (Rome IV) (см. дифференциальную диагностику).

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования [1, 2]

6.1. К методам обследования детей с функциональной тошнотой и функциональной рвотой на первом уровне относятся общеклинические анализы крови, мочи, биохимический анализ сыворотки крови (электролиты, кальций, кортизол, гормоны щитовидной железы, липаза, амилаза, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин, глюкоза) [мнение экспертов].

6.2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

6.3. При наличии рецидивирующей рвоты на втором уровне осуществляют рентгеноскопию верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, рентгенографию брюшной полости для исключения кишечной непроходимости и нарушения моторики.

6.4. Может быть проведена эзофагогастроудоденоскопия.

6.5. По показаниям – магнитно-резонансная томография головного мозга.

7. Дифференциальный диагноз

7.1. С заболеваниями желудочно-кишечного тракта (мальротация, гастропарез, псевдообструкция, заболевания желчного пузыря, поджелудочной железы, печени, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки).

7.2. С заболеваниями нервной системы: опухоли головного мозга и др.

7.3. Нарушения психологического состояния (тревожность, депрессия, астения, др.).

8. Лечение

8.1. Применение противорвотных препаратов различных классов (прокинетики) [мнение экспертов]:

- блокатора допаминовых рецепторов домперидона в виде суспензии, таблеток для рассасывания, таблеток внутрь;
- блокатора допаминовых D2-рецепторов метоклопрамида внутримышечно, внутривенно, внутрь, длительностью до 5 дней; может вызывать серьезные побочные эффекты в виде нарушения функции центральной нервной системы (сонливость, экстрапирамидные расстройства, беспокойство);
- агониста периферических δ -, μ - и κ -опиоидных рецепторов желудочно-кишечного тракта тримебутин в таблетках или в виде суспензии: принимают внутрь. Детям 3–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет – по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением, содержащей 300 мг тримебутин, 2 раза в сутки.

8.2. При неэффективности прокинетики может использоваться противорвотный препарат, антагонист 5HT₃-рецепторов – ондансетрон 0,3–0,4 мг/кг внутривенно каждые 4–6 ч (максимально до 20 мг) [мнение экспертов].

8.3. Коррекция психологических нарушений у детей с явными психологическими коморбидными проблемами [2].

8.4. Психотерапия.

9. Показания к госпитализации

- 9.1. Рецидивирующая рвота.
- 9.2. Наличие крови в рвотных массах.
- 9.3. Невозможность обследования в амбулаторно-поликлинических условиях.
- 9.4. Неэффективность лечения в амбулаторно-поликлинических условиях.

Функциональная диспепсия

1. Определение

1.1. Функциональная диспепсия (МКБ-Х К30) – симптомокомплекс, боль в эпигастриальной и/или околопупочной области в сочетании с 1 симптомом и более:

- чувство переполнения в животе после приема пищи;
- раннее насыщение;
- тошнота;
- в отсутствие органических, системных или метаболических заболеваний, которыми можно было бы объяснить эти проявления [2].

1.2. Только частота, периодичность и продолжительность симптомов позволяют диагностировать функциональное расстройство органов пищеварения, в частности функциональную диспепсию (1 раз в неделю, не менее 2 мес подряд) [2, 8].

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность функциональной диспепсии у детей и взрослых в разных странах сильно варьирует, что связано с различными диагностическими критериями, разной интерпретацией выраженности симптомов. Среди европейцев функциональная диспепсия встречается у 20 % лиц, в США – у 29 %, а в Корее – у 11 % [8, 9].

2.2. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации различные формы функциональных расстройств органов пищеварения диагностируют у 30–40 % детей, у 11,8–46 % из них отмечается функциональная диспепсия [10, 11].

3. Классификация

С целью большей объективизации диагноза целесообразно определение варианта функциональной диспепсии по преобладающей симптоматике. Выделяют 2 основных варианта функциональной диспепсии [2]:

- 1). Постпрандиальный дистресс-синдром (синдром постпрандиального дискомфорта), включающий чувство переполнения после еды или раннее насыщение, которое опережает обычное время окончания приема пищи. В качестве дополнительных рассматриваются такие симптомы, как вздутие в верхних отделах живота, послеобеденная тошнота или чрезмерная отрыжка.
- 2). Синдром эпигастриальной боли, который включает боль, достаточно сильную, чтобы препятствовать занятию повседневными делами. Боль локализуется в эпигастрии или околопупочной области, не распространяясь в другие отделы (за грудину, в боковые или нижние отделы живота), не уменьшается после дефекации или отхождения газов.
- 3). Смешанный вариант функциональной диспепсии.

4. Этиология и патогенез

4.1. В развитии функциональной диспепсии, как и при других формах функциональных расстройств органов пищеварения, проявляющихся абдоми-

нальной болью, играют роль факторы, нарушающие моторику и регуляцию в системе оси головной мозг – желудочно-кишечный тракт, вызывающие висцеральную гиперчувствительность, нарушение мукозального гомеостаза, а также имеет значение генетическая предрасположенность [2, 6, 12–16].

4.2. Этиологическими факторами функциональной диспепсии являются социальная дезадаптация, психологическое напряжение, стресс, утомление, нарушение режима сна, учебы и отдыха [14, 16].

4.3. К факторам, нарушающим мукозальный гомеостаз, относятся прием лекарственных препаратов (противовоспалительные, антибиотики), пищевая аллергия, инфекция *Helicobacter pylori* [8, 9, 16].

4.4. Около 20 % случаев функциональной диспепсии развиваются в исходе острых кишечных инфекций и пищевых токсикоинфекций [11, 16].

4.5. В генезе симптомов функциональной диспепсии принимают участие нарушения моторики гастродуоденальной зоны: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, нарушение желудочной аккомодации, замедление эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки.

Воспаление слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки минимальной степени активности возможно при функциональной диспепсии и не противоречит этому диагнозу. Вследствие комплекса механизмов формируется висцеральная гиперчувствительность стенок желудка и двенадцатиперстной кишки, которая приводит к возникновению и персистенции симптомов под влиянием любых стимулов [14, 15].

4.6. Функциональная диспепсия может выступать как гастроэнтерологическая «маска» синдрома вегетативных дисфункций отдельно или в сочетании с проявлениями дисфункции других отделов пищеварительной системы или других систем организма [мнение экспертов].

4.7. Один из возможных механизмов развития функциональной диспепсии – нарушение секреции гуморального регулятора органов пищеварения грелина – пептида, синтезируемого энтероэндокринными клетками, который активирует моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочную секрецию, а также вызывает чувство голода, стимулируя аппетит через прямое воздействие на центральную нервную систему [17]. Кроме того, в развитии моторных нарушений при функциональной диспепсии может иметь значение изменение уровня гастрина и холецистокинина.

4.8. Инфекция *H. pylori* может играть определенную роль в развитии симптомов диспепсии, способствуя изменению желудочной секреции и усилению висцеральной гиперчувствительности. Однако нет доказательств, что ассоциированный с *H. pylori* гастрит вызывает симптомы диспепсии [2, 18].

5. Диагностика

5.1. Функциональная диспепсия – клиничко-анамнестический диагноз. Данные клинические признаки должны проявляться с достаточной интенсивностью,

чтобы повлиять на повседневную деятельность пациента, т.е. «причинять беспокойство» [2, 18].

5.2. После полного обследования должно быть уточнено, что симптомы не могут объясняться другими патологическими состояниями [2].

5.3. Наличие хотя бы одного из следующих симптомов тревоги у детей требует более углубленного диагностического поиска:

- 1) семейный анамнез, отягощенный по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии или язвенной болезни;
- 2) дисфагия, одинофагия;
- 3) рецидивирующая рвота;
- 4) признаки желудочно-кишечного кровотечения;
- 5) артрит;
- 6) необъяснимая потеря массы тела;
- 7) замедление линейного роста;
- 8) задержка пубертатного периода;
- 9) необъяснимая лихорадка [2];
- 10) наличие в крови признаков воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ) [14];
- 11) к симптомам тревоги также следует отнести неэффективность стандартной терапии «функционального расстройства» в течение 2 нед.

6. Лабораторно-инструментальные методы обследования

6.1. К обязательным методам обследования детей с функциональной диспепсией относятся общий анализ крови, анализ мочи; ультразвуковое исследование брюшной полости (позволяет уточнить состояние печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключить хирургическую патологию).

6.2. Методы обследования второй линии включают биохимический анализ крови (С-реактивный белок, сывороточное железо), анализ кала на скрытую кровь (fecal immunochemical test), анализ кала на цисты лямблий/ПЦР кала на антигены лямблий, ультразвуковое исследование органов малого таза (девочки-подростки), лактулозный дыхательный тест.

6.3. К проведению эзофагогастродуоденоскопии следует подходить дифференцированно, это исследование не позволяет достоверно судить о наличии хронического гастрита и его форме. Хронический гастрит – морфологический диагноз, а биопсия слизистой оболочки желудка крайне редко проводится детям в широкой клинической практике. Гипердиагностика гастрита способствует полипрагмазии, затрудняет выявление истинной причины диспепсии [2, 18].

Отечественными авторами предлагается следующий алгоритм определения показаний для эзофагогастродуоденоскопии:

- эпидемиологические (мужской пол, подростковый возраст, семейный анамнез, отягощенный по язвенной болезни);
- клинические (ночные боли, голодные боли, редкая сильная боль);
- неэффективность стандартной терапии в течение 2 нед.

6.4. Кроме того, очевидно, что эзофагогастроуденоскопию необходимо проводить при наличии у ребенка симптомов «тревоги» [2].

6.5. Обследование в целях выявления *H. pylori* детей с функциональной диспепсией показано в случае, если при выявлении возбудителя обоснована эрадикационная терапия (отягощенная по язвенной болезни наследственность, рак желудка, рефрактерная железодефицитная анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, желание пациента и его родителей после обсуждения с врачом потенциального риска побочных эффектов и пользы от предполагаемого лечения) [19].

7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику функциональной диспепсии, относят гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, эозинофильный эзофагит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезнь Крона, инфекции мочевой системы, иные формы функциональных расстройств органов пищеварения, протекающие с абдоминальными болями.

8. Лечение

8.1. Лечение больных с функциональной диспепсией включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и характера питания, применение лекарственных препаратов, а в ряде случаев и психотерапевтических методов лечения. Питание должно быть полноценным, но нужно исключать содержащие кофеин, острые, жирные продукты, рекомендуется избегать обильных приемов пищи, ужин – не менее чем за 3 ч до сна. Следует помнить, что прием нестероидных противовоспалительных средств способствует сохранению и усилению симптомов диспепсии. Необходимо устранение психологических факторов, которые могут способствовать усилению симптомов диспепсии [2, 16, 20, 21].

8.2. Важная роль нарушений двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки в патогенезе функциональной диспепсии послужила основанием для применения прокинетиков и спазмолитиков. Прокинетик домперидон вызывает блокаду периферических дофаминовых рецепторов, что предотвращает расслабление гладкой мускулатуры желудка и верхних отделов кишечника, в норме вызываемое дофамином. Тем самым повышается тонус сфинктеров пищевода, желудка и верхних отделов кишечника, ускоряется их опорожнение за счет усиления холинергических влияний [22].

8.3. Применение блокатора центральных дофаминовых рецепторов метоклопрамида при функциональной диспепсии нецелесообразно в связи с выраженными побочными эффектами [инструкция к препарату].

8.4. Тримебутин – агонист периферических δ -, μ - и κ -опиоидных рецепторов действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или

прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. У пациентов с функциональной диспепсией применение тримебутина обосновано его способностью увеличивать давление в нижнем пищеводном сфинктере, нормализовать скорость опорожнения желудка, инициировать III фазу мигрирующего моторного комплекса. Тримебутин в таблетках или в виде суспензии принимают внутрь. Детям 3–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет – по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением действующего вещества, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки. Курс 4 нед [23–25].

8.5. Положительный эффект от применения ингибиторов протонного насоса в лечении функциональной диспепсии, в основном при синдроме эпигастральной боли, имеет высокий уровень доказательности. Ингибиторы протонного насоса применяют обычно в стандартных дозировках, однако в резистентных случаях могут быть назначены и в более высоких дозах [2, 19]. Следует отметить, что ни у одного из препаратов – ингибиторов протонного насоса, зарегистрированных в России, в перечне показаний нет функциональной диспепсии, поэтому допустимо назначение данных препаратов только при сочетании функциональной диспепсии с симптомами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

8.6. Рекомендуется применение антацидов (например, лекарственного средства, содержащего комбинацию магалдрата и симетикона) как препаратов, снижающих периферическую гиперчувствительность за счет кислотонейтрализующих и мукоцитопротективных свойств. Однако эффективность монотерапии антацидами не доказана, в ряде исследований она не отличается от эффекта плацебо [2, 9, 26, 27].

8.7. В случае торпидности к терапии перечисленными средствами рекомендуются низкие дозы трициклических антидепрессантов (амитриптилин и имипрамин) [2]. В качестве седативных более безопасны средства растительного происхождения (на основе валерианы, пустырника).

8.8. Обоснованность антихеликобактерной терапии для купирования симптомов диспепсии сомнительна, в то же время у отдельных больных она способствует стойкому устранению симптомов [18, 22].

8.9. В дополнение к медикаментозной терапии активно используются физические методы лечения: питье гидрокарбонатно-хлоридных натрий-кальциевых вод малой и средней минерализации; интерференц-терапия, электросон, гальванизация воротниковой области по Щербак, амплипульс-терапия [28].

8.10. Продолжительность основного курса лечения должна составлять в среднем около 4 нед. В последующем в зависимости от самочувствия пациентов, наличия или отсутствия рецидивов функциональной диспепсии выбирается индивидуальная схема поддерживающей терапии (в режиме «по требованию», под-

держивающая терапия в половинных дозах) [мнение экспертов].

8.11. При сохранении диспепсических симптомов на фоне гастроэнтерологического лечения необходима повторная тщательная оценка имеющихся данных и более углубленное обследование. При подтверждении первоначального диагноза функциональной диспепсии может ставиться вопрос о дополнительной консультации психотерапевта/психиатра и назначении соответствующей терапии [мнение экспертов].

9. Показания к госпитализации

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Синдром раздраженного кишечника

1. Определение

1.1. Синдром раздраженного кишечника (МКБ-10 K58) – симптомокомплекс, характеризующийся ненормальной частотой стула (4 раза в день или более либо 2 в неделю и менее), нарушением формы и консистенции стула (сегментированный/жесткий или разжиженный/водянистый), нарушением акта дефекации (дополнительное усилие, императивность позывов), наличием в кале слизи и вздутия живота [28].

1.2. Обязательными условиями диагноза синдрома раздраженного кишечника является связь указанных симптомов, прежде всего абдоминальной боли, с актом дефекации: улучшение состояния после дефекации, связь болей с изменениями в частоте или консистенции стула.

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность синдрома раздраженного кишечника в зависимости от региона мира варьирует от 10 до 25 % [29].

2.2. В России этот показатель составляет примерно 15 % [30].

2.3. Синдром раздраженного кишечника можно назвать заболеванием молодого и среднего возраста, так как среди пациентов преобладают люди, не достигшие 50 лет [31, 32].

2.4. В детском возрасте синдром раздраженного кишечника встречается у 1/4 детей до 6 лет с функциональными расстройствами органов пищеварения, протекающими с абдоминальными болями. Как правило, в этой возрастной группе синдром раздраженного кишечника развивается в исходе острых кишечных инфекций. Подъем заболеваемости синдромом раздраженного кишечника также приходится на подростковый возраст [33].

3. Классификация

В зависимости от доли времени, в течение которого наблюдаются изменения стула того или иного характера (запор или диарея), синдром раздраженного кишечника подразделяется на следующие варианты:

А. Синдром раздраженного кишечника с запором (IBS-C, СРК-З),

Б. Синдром раздраженного кишечника с диареей (IBS-D, СРК-Д),

В. Смешанный синдром раздраженного кишечника (IBS-M, СРК-См).

Врачу не всегда удается четко определить клинический вариант, так как симптомы диареи и запора часто неправильно интерпретируются самим больным, поэтому целесообразно выделять подтипы только при проведении исследований.

Кроме того, в последние годы получила распространение классификация синдрома раздраженного кишечника, основанная на этиологических факторах: постинфекционный синдром раздраженного кишечника (ПИ-СРК); вариант, связанный с непереносимостью пищевых продуктов, и классический синдром раздраженного кишечника, индуцированный стрессом.

Выделяют синдром раздраженного кишечника легкой, умеренно-тяжелой и тяжелой степени, тяжесть расстройства определяет тактику ведения пациента и в конечном итоге объем медицинских мероприятий.

4. Этиология и патогенез

4.1. Синдром раздраженного кишечника считается расстройством регуляции оси головной мозг – кишечник: нарушения нейрогуморальной регуляции моторики органов пищеварения, связанные с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью [13].

4.2. В последние годы к этим ключевым позициям прибавилось воспаление. С одной стороны, воспаление может быть вторичным, т.е. последствием нарушений моторики, приводящих к изменению состава внутренней среды в просвете кишки и повреждению слизистой оболочки. С другой стороны, оно может входить в структуру самого заболевания, обнаруживая при этом черты, отличающие его от других воспалительных заболеваний кишечника. Данный феномен получил в англоязычной научной литературе обозначение, которое можно перевести как «воспаление в слизистой оболочке низкой степени активности» (Low-grade mucosal inflammation) [34, 35].

4.3. Рассматриваемое воспаление может быть последствием инфекционного процесса (острой кишечной инфекции при так называемом постинфекционном синдроме раздраженного кишечника), но также может быть обусловлено изменениями в составе микрофлоры кишечника, нейрогуморальными механизмами (в том числе стрессом) или пищевой аллергией [2].

5. Диагностика

Согласно Римским критериям IV, для постановки диагноза синдрома раздраженного кишечника необходимы следующие условия:

5.1. Абдоминальная боль отмечается по меньшей мере 1 раз в неделю, на протяжении не менее 2 мес. и связана с одним из следующих пунктов:

- а) с актом дефекации;
- б) с изменением частоты дефекации;
- в) с изменением формы и консистенции стула.

5.2. У детей с запорами боль не проходит после излечения запоров (дети, у которых боль проходит, имеют функциональные запоры, это не синдром раздраженного кишечника).

5.3. После полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть объяснены другими патологическими состояниями.

6. Лабораторно-инструментальная диагностика

6.1. Исключение симптомов тревоги – общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма с целью исключения воспалительных поражений кишечника, ферментативной недостаточности, косвенных признаков синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке; ультразвуковое исследование органов брюшной полости для уточнения состояния печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, исключения хирургической патологии.

6.2. Обследование второй линии включает:

- биохимический анализ крови (С-реактивный белок, общий белок и белковые фракции, диастаза);
- определение уровня фекального кальпротектина;
- эластаза-1 в кале;
- водородный дыхательный тест;
- анализ крови на антитела к гельминтному комплексу, ПЦР кала на антигены лямблий;
- фиброколоноскопия при наличии «симптомов тревоги», торпидности к терапии.

7. Дифференциальный диагноз

К основным заболеваниям, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику синдрома раздраженного кишечника, относят воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), гастроинтестинальную форму пищевой аллергии, глистную инвазию, заболевания поджелудочной железы, целиакию.

8. Лечение

8.1. Коррекция психоневрологического статуса, режима дня. В целом пациентам следует рекомендовать умеренные физические упражнения, снижение психоэмоционального напряжения, сон не менее 7–8 ч в сутки. Такие рекомендации рассматриваются некоторыми специалистами в качестве факторов, способных уменьшить симптомы синдрома раздраженного кишечника. При коррекции образа жизни следует рекомендовать постепенное умеренное повышение физической активности, так как избыточная или непривычная для данного пациента нагрузка может, напротив, стать причиной возникновения болевого абдоминального синдрома [35].

8.2. Диетотерапия – важный элемент лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Необходимо ограничить короткоцепочечные углеводы (диета FODMAP), ферментируемые олигосахариды (фруктаны и галактаны), дисахариды (лактоза), моносахариды (фруктоза) и полиолы (сахарные спирты – изомальтит, мальтит, маннит, ксилит, сорбит), глютен-содержащие продукты.

Для предотвращения избыточного газообразования и вздутия живота при употреблении овощей, бобовых и зерновых (например, белой, красной, цветной и брюссельской капусты, кольраби, брокколи, лука, чеснока, моркови, петрушки, сладкого перца, салатов,

огурцов, кукурузы, свеклы, спаржи, муки и мучных изделий (особенно из цельных семян зерновых), фиташек, семян кунжута, сои и соевых продуктов, отрубей) может применяться фермент альфа-галактозидаза (по 1–3 таблетки, содержащих по 5 мг активного компонента альфа-галактозидазы, с первыми порциями пищи).

8.2. Тримебутин – агонист периферических δ-, μ- и κ-опиоидных рецепторов действует на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и оказывает умеренный анальгетический эффект при абдоминальном болевом синдроме за счет нормализации висцеральной чувствительности, а также спазмолитическое или прокинетическое действие в зависимости от исходного состояния моторики желудочно-кишечного тракта. Тримебутин в таблетках или в виде суспензии принимают внутрь. Детям 3–5 лет – по 25 мг 3 раза в сутки, детям 5–12 лет – по 50 мг 3 раза в сутки, детям с 12 лет – по 100–200 мг 3 раза в сутки или по 1 таблетке с пролонгированным высвобождением действующего вещества, содержащей 300 мг тримебутина, 2 раза в сутки. Курс 4 нед.

8.3. При спастических состояниях – миотропные (папаверин) или вегетотропные (гиосцина бутил бромид) спазмолитики.

8.4. Этапная коррекция нарушений микробиоценоза: кишечная деконтаминация при синдроме раздраженного кишечника с диареей – нитрофураны (нифуроксазид, нифуратель), сахаромиды буларди, затем курс мультиштаммовых пробиотиков, например, пробиотический комплекс, содержащий комбинацию штаммов *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus rhamnosus*.

8.5. При синдроме раздраженного кишечника с диареей – энтеросорбенты (смектиты, полисорб).

8.6. При синдроме раздраженного кишечника с запорами – препараты полиэтиленгликоля, лактулозы, лактитола. Лактитол – осмотическое слабительное с пребиотическим эффектом. Попадая в толстую кишку, лактитол расщепляется сахаролитическими бактериями толстой кишки с образованием короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к повышению осмотического давления в толстой кишке, увеличению объема каловых масс, их размягчению, облегчению дефекации и нормализации работы кишечника. Большое количество масляной кислоты, которое образуется при расщеплении лактитола, оказывает положительное влияние на трофику колоноцитов и способствует восстановлению кишечного барьера [36, 37].

9. Показания к госпитализации.

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Функциональная абдоминальная боль

1. Определение

1.1. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений (ФАБ, FAP-NOS)

(МКБ-Х R10) – продолжительная или часто рецидивирующая боль, локализованная в околопупочной области или в других областях живота, наблюдающаяся на протяжении более 2 мес, при частичном или полном отсутствии связи между болью и физиологическими событиями (прием пищи, дефекация и др.), сопровождающаяся незначительной потерей повседневной активности, отсутствием органических причин боли и диагностических признаков других функциональных гастроэнтерологических нарушений [38].

1.2. Интенсивность, характер боли, частота приступов разнообразны.

2. Эпидемиология

2.1. Распространенность данного симптомокомплекса среди взрослого населения составляет по разным источникам 0,5–2 %, чаще страдают женщины [39].

2.3. Функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений отмечается у детей школьного возраста в 2,7 % случаев в Колумбии, 4,4 % в Шри-Ланке, 1,2 % в США и 2 % в Германии [40].

2.4. В России у детей в структуре болевого синдрома функциональная абдоминальная боль составляет 40 %, преимущественно это дети дошкольного и младшего школьного возраста [14].

3. Классификация

Не разработана.

4. Этиология и патогенез

4.1. Феномен боли при функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений обусловлен усилением ее восприятия в коре головного мозга за счет избыточной восходящей афферентной импульсации (в меньшей степени) и ее недостаточного нисходящего подавления (в большей степени) [39].

4.2. Процессу амплификации болевых ощущений при функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений способствует ряд факторов, к которым относят прежде всего психические стрессы [41]. Существуют доказательства связи между психологическим стрессом и хронической абдоминальной болью в детском и подростковом возрасте. Хроническая абдоминальная боль ассоциируется со стрессовыми жизненными ситуациями, такими как развод родителей, госпитализация, страхи, жестокое обращение, проблемы в школе [42].

4.4. У больных с функциональной абдоминальной болью без других специфических проявлений часто выявляются депрессия и повышенный уровень тревоги [38].

4.5. В патогенезе функциональной абдоминальной боли без других специфических проявлений отсутствует висцеральная гиперчувствительность и взаимосвязь с характером питания, перенесенной пищевой токсикоинфекцией [39, 41].

5. Диагностика

Для постановки диагноза функциональной абдо-

минальной боли необходимо наличие следующих критериев:

- эпизодическая или продолжительная абдоминальная боль, преимущественно в околопупочной зоне, которая не связана с физиологическими причинами (прием пищи, дефекация, менструация);
- недостаточно критериев для установления диагноза синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии или абдоминальной мигрени;
- после полного обследования уточнено, что симптомы не могут быть объяснены анатомическими, структурными, воспалительными или метаболическими причинами;
- перед постановкой диагноза симптомы должны беспокоить как минимум 2 мес не реже одного раза в неделю.

6. Лабораторно-инструментальное обследование

6.1. Обследования первой линии:

- общий анализ крови, мочи;
- копрограмма, включая обследование на гельминтозы и простейшие;
- ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, почек, органов малого таза.

Наличие симптомов тревоги требует углубленного диагностического поиска (см. раздел «Функциональная диспепсия») [38].

6.2. Обследования второй линии (при неэффективности, проводимой в течение 2 нед терапии болевого синдрома).

- иммуноферментный анализ крови для выявления гельминтов и лямблий/ПЦР кала на антигены лямблий;
- анализ крови на С-реактивный белок, аланин- и аспартаминотрансферазу, билирубин, холестерин, гамма-глутамилтранспептидазу, амилазу, липазу;
- анализ уровня кальпротектина в кале;
- компьютерная томография, магнитно-резонансная томография;
- электроэнцефалография;
- эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия;
- доплерография сосудов брюшной полости (для исключения стеноза чревного ствола);
- диагностическая лапароскопия;
- рентгеноскопия желудочно-кишечного тракта с барием;
- консультация невролога, психиатра, психолога, хирурга;
- консультация гинеколога с обследованием по профилю.

7. Дифференциальный диагноз

Так как при функциональной абдоминальной боли отсутствует видимая связь с физиологическими процессами (прием пищи, дефекация, менструация) и они не сопровождаются иными гастроэнтерологическими симптомами, указывающими на поражение

желудочно-кишечного тракта, диагностический поиск достаточно широкий и охватывает, помимо заболеваний пищеварительной системы, болезни мочеполовой, нервной, костно-мышечной и иммунной системы:

- заболевания мочевой системы;
- запоры и их осложнения;
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;
- воспалительные заболевания кишечника;
- побочное действие лекарственных средств;
- альгодисменорея, другая гинекологическая патология;
- болезни сердца и сосудов;
- грыжи, в том числе межпозвоночные;
- хронический гепатит;
- психогенные причины болей;
- опухоли брюшной полости, головного и спинного мозга;
- вегето-висцеральный синдром при неврологических заболеваниях;
- нарушения обмена веществ (порфирия, периодическая болезнь).

8. Лечение

8.1. Важное место занимает установление правильных взаимоотношений между врачом и ребенком, а также его родителями, включающее обучение больных детей, их переубеждение, преодоление негативиз-

ма и повышение ответственности больных за результаты лечения.

8.2. Обучение детей и их родителей предполагает объяснение им (на доступном уровне) механизмов появления у них болевых ощущений, а также анализ факторов, которые способствовали их возникновению или усилению.

8.3. Терапия первой линии включает назначение спазмолитиков (тримебутин, дротаверин, мебеверин, гиосцина бутилбромид).

8.4. При неэффективности терапии спазмолитиками можно дополнить лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (ибупрофен, кетопрофен).

8.5. При устойчивых к лечению болях в животе назначаются психотропные средства (амитриптилин, сертралин, тералиджен), оказывающие положительный эффект за счет влияния на центральные механизмы регуляции восприятия боли; обязательна консультация психотерапевта [43].

8.6. Медикаментозное лечение целесообразно дополнить когнитивной, поведенческой, гипнотерапией и другими видами психотерапии [44].

8.7. Продолжительность лечения функциональной абдоминальной боли может достигать 6–12 мес.

9. Показания к госпитализации

9.1. Наличие «симптомов тревоги».

Список литературы:

1. Пиманов С.И., Силивончик Н.Н. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств. Пособие для врачей. М., 2016; 136–137. [Pimanov S.I., Silivonchik N.N. Roman IV recommendations for the diagnosis and treatment of functional gastroenterological disorders. Manual for doctors. Moscow, 2016; 136–137. (in Russ.)]
2. Hyams J.S., Di Lorenzo S., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterol* 2016; 150: 1456–1468. DOI: org/10.1053/j.gastro.2016.02.015
3. Koppen I.J., Nurko S., Saps M., Di Lorenzo C., Benninga M.A. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11(3): 193–201. DOI: 10.1080/17474124.2017.1282820
4. Kovacic K., Miranda A., Chelimsky G., Williams S., Simpson P., Li B. Chronic idiopathic nausea of childhood. *J Pediatr* 2014; 164(5): 1104–1109. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.046
5. Saps M., Velasco-Benitez C.A., Langshaw A.H., Ramirez-Hernandez C.R. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in Children and Adolescents: Comparison Between Rome III and Rome IV Criteria. *J Pediatr* 2018; 199: 212–216. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.037
6. Singh P., Kuo B. Central Aspects of Nausea and Vomiting in GI Disorders. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016; 14(4): 444–451. DOI: 10.1007/s11938-016-0107-x
7. Trivić I., Hojsak I. Initial Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Children Increases a Chance for Resolution of Symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2018; 21(4): 264–270. DOI: 10.5223/pghn.2018.21.4.264
8. Canavan C., West J., Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80. DOI: 10.2147/CLEP.S40245
9. Shcherbak V.A. The prevalence of Helicobacter pylori infection in children with the syndrome of dyspepsia in the Trans-Baikal Territory. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2017; 64(Suppl.1): 570.
10. Данные Департамента развития медицинской помощи и курортного дела ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, 2011. <http://mednet.ru/index.php> [Data from the Department of medical care and resort development of the Federal state University «Central research Institute of health organization and Informatization» of the Ministry of health, 2011. Electronic resource: <http://mednet.ru/index.php> (in Russ.)]
11. Печкуров Д.В., Щербakov П.Л., Каганова Т.И. Синдром диспепсии у детей. М., Медпрактика-М 2007; 143. [Pechkurov D.V., Shcherbakov P.L., Kaganova T.I. Dyspepsia syndrome in children. Moscow, Medpraktika-M, 2007; 143. (in Russ.)]
12. Печкуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжева А.А. Содержание интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией. Вопросы детской диетологии 2016; 14(2): 29–31. [Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. The content of interleukin-1 in gastric mucus in children with functional dyspepsia. *Voprosy detskoj dietologii* 2016; 14(2): 29–31. (in Russ.)]
13. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterol* 2016; 150(6): 1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035

14. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterol* 2006; 130: 1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008
15. Chitkara D.K., Camilleri M., Zinsmeister A.R., Burton D., El-Youssef M., Freese D. et al. Gastric sensory and motor dysfunction in adolescents with functional dyspepsia. *J Pediatr* 2005; 146: 500–505. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.11.031
16. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170–181. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04003.x
17. Akamizu T., Iwakura H., Ariyasu H., Kangawa K. Ghrelin and functional dyspepsia. *Int J Peptides* 2010; 1: 1–6. DOI: 10.1155/2010/548457
18. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р., Авалуева Е.Б. и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 2(138): 3–21. [Lazebnik L.B., Tkachenko E.I., Abdulganieva D.I., Abdulhakov R.A., Abdulhakov S.R., Avalueva E.B. et al. VI National recommendations for the diagnosis and treatment of acid-dependent and *Helicobacter pylori*-associated diseases (VI Moscow agreements). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 2(138): 3–21. (in Russ.)]
19. Jones N.L., Koletzko S., Goodman K., Bontems P., Cadranet S., Casswall T. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(6): 991–1003. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001594
20. Нижевич А.А., Валева Д. С., Сатаев В.У., Гафурова К.А., Ахмадеева Э.Н., Ахметшин Р.З. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии* 2017; 15(3): 5–11. [Nizhevich A.A., Valeeva D. S., Sataev V.U., Gafurova K.A., Ahmadeeva E.N., Ahmetshin R.Z. Modern approaches to the treatment of functional dyspepsia in childhood. *Voprosy detskoi dietologii* 2017; 15(3): 5–11. (in Russ.)]
21. Browne P.D., Nagelkerke S.C.J., van Etten-Jamaludin F.S., Benninga M.A., Tabbers M.M. Pharmacological treatments for functional nausea and functional dyspepsia in children: a systematic review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(12): 1195–1208. DOI: 10.1080/17512433.2018.1540298
22. PRAC recommends restricting use of domperidone Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting 07 March 2014 EMA/129231/2014. The way of access: www.ema.europa.eu
23. Xiping Z., Hongpeng X. Cerekinon's effect on esophageal dynamics in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease through esophageal manometry. *China Medical Equipment* 2007; 8: 16–20.
24. Aktas A., Caner B., Ozturk F., Bayhan H., Narin Y., Mentis T. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Medicine* 1999; 13(4): 231–234. DOI: 10.1007/BF03164897
25. Boige N., Cargill G., Mashako L., Cezard J.P., Navarro J. Trimebutine-induced phase III-like activity in infants with intestinal motility disorders. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1987; 6(4): 548–553. DOI: 10.1097/00005176-198707000-00010
26. Kim B.J., Kuo B. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: A Blurring Distinction of Pathophysiology and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 25(1): 27–35. DOI: 10.5056/jnm18162
27. Keita Á.V., Söderholm J.D. Mucosal permeability and mast cells as targets for functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2018; 43: 66–71. DOI: 10.1016/j.coph.2018.08.011
28. Мельцева Е.М., Кулик Е.И., Олексенко Л.Л., Дусалева Т.М., Ревенко Н.А. Физические методы лечения функциональной диспепсии у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2016; 22(4): 49–57. [Mel'tseva E.M., Kulik E.I., Oleksenko L.L., Dusaleeva T.M., Revenko N.A. Physical methods of treatment of functional dyspepsia in children. *Vestnik fizioterapii i kurortologii* 2016; 22(4): 49–57. (in Russ.)]
29. Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Русс И.С., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В. Диетотерапия со сниженным содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (fodmap) при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium Medicum* 2016, 18(8): 75–78. [Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Russ I.S., Andreev D.N., Parcvania-Vinogradova E.V. Diet therapy with reduced content of fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (fodmap) for irritable bowel syndrome. *Consilium Medicum* 2016; 18(8): 75–78. (in Russ.)]
30. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Сенина Ю.С. Синдром раздраженного кишечника в практике гастроэнтеролога. В сб.: *Актуальные вопросы ведомственной медицины*. М., 2012; 83–88. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Senina Yu.S. Irritable bowel syndrome in the practice of a gastroenterologist. In: *Topical issues of departmental medicine*. Moscow, 2012; 83–88. (in Russ.)]
31. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712–721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029
32. Печкуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжева А.А. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. *Вопросы детской диетологии* 2015; 13(2): 11–15. [Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. Age-related features of functional disorders of the gastrointestinal tract, manifested by abdominal pain, from the perspective of a biopsychosocial model. *Voprosy detskoi dietologii* 2015; 13(2): 11–15. (in Russ.)]
33. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R., Cremon C., Cottrell G.S., Santini D. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2004; 126: 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.11.055
34. Ohman L., Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 163–173. DOI: 10.1038/nr-gastro.2010.4
35. Johannesson E., Simrén M., Strid H., Ringström G. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 915–922. DOI: 10.1038/ajg.2010.480
36. Nath A., Haktanirlar G., Varga Á., Molnár M.A., Albert K., Galambos I. et al. Biological activities of Lactose-derived Prebiotics and Symbiotic with Probiotics on Gastrointestinal system. *Meditina* 2018; 54(2): 18. DOI: 10.3390/medicina54020018

37. Chen C., Li L., Wu Z., Chen H., Fu S. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect* 2007; 54(1): 98–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.11.013
38. Sperber A.D., Drossman D.A. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 514–524. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x
39. Devanarayana N.M., Mettananda S., Liyanarachchi C., Nan-ayakkara N., Mendis N., Perera N., Rajindrajith S. Abdominal pain-predominant functional gastrointestinal diseases in children and adolescents: prevalence, symptomatology, and association with emotional stress. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 659–665. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182296033
40. Clouse R.E., Mayer E.A., Aziz Q., Drossman D.A., Dumitrascu D.L., Monnikes H., Naliboff B.D. Functional abdominal pain syndrome. *Gastroenterol* 2006; 130: 1492–1497. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.062
41. Yacob D., Di Lorenzo C., Bridge J.A., Rosenstein P.F., Onorato M., Bravender T., Campo J.V. Prevalence of pain-predominant functional gastrointestinal disorders and somatic symptoms in patients with anxiety or depressive disorders. *J Pediatr* 2013; 163: 767–770. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.033
42. Drossman D.A. The physician-patient relationship. In: *Approach to the patient with chronic gastrointestinal disorders*. E. Corazziari (ed.). Milano, 2000; 133–139.
43. Saps M., Youssef N., Miranda A., Hyman P., Cocjin J., Di Lorenzo C. Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol* 2009; 137: 1261–1269. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.060
44. Levy R.L., Langer S.L., Walker L.S., Romano J.M., Christie D.L., Youssef N. et al. Cognitive behavioral therapy for children with functional abdominal pain and their parents decreases pain and other symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 946–956. DOI: 10.1038/ajg.2010.106

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Received on: 2020.02.15

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Бельмер Сергей Викторович – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-1228-443X e-mail: belmersv@mail.ru 117513 Москва, Островитянова, д. 1

Вольнец Галина Васильевна – рук. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ведущий специалист Научно-исследовательского института организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-5413-9599

Хавкин Анатолий Ильич – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7308-7280 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Горелов Александр Васильевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., рук. отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии, проф. кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0001-9257-017 111123 Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3 А

Гурова Маргарита Михайловна – д.м.н., проф. кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Белгородского государственного национального исследовательского университета, вед. науч. сотр. лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Корниенко Елена Александровна – д.м.н., проф. кафедры детских болезней им. И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Новикова Валерия Павловна – д.м.н., проф., зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Приворотский Валерий Феликсович – д.м.н., проф. кафедры детских болезней им. И.М. Воронцова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Звягин Александр Алексеевич – д.м.н., проф. кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко 394036 Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

Печуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета Тяжева Алена Александровна – к.м.н., асс. кафедры детских болезней Самарского государственного медицинского университета 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Файзуллина Резеда Абдулахатовна – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Эрдес Светлана Ильинична – д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова 119992 Москва, Большая Пироговская ул., д. 19, стр. 2

Впервые опубликовано в журнале «Российский вестник перинатологии и педиатрии», 2020; 65:(5)

ТРИМЕДАТ®

ФОРТЕ

Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)



УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от 28.04.2020 г.
№ РК-ЛС-5№024536

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Тримедат® форте

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Тримебутин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Препараты для лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств. Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника. Синтетические холиноблокаторы – эфирные третичные аминогруппы. Тримебутин.
Код АТХ: A03AA05

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Симптоматическое лечение боли, спазмов и дискомфорта в области живота, ощущения вздутия (метеоризма), моторных расстройств кишечника с изменением частоты стула (диарея или запор), диспепсии, изжоги, отрыжки, тошноты, рвоты, связанных с функциональными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и желчных путей (неэрозивная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни; желчнокаменная болезнь; дисфункция желчевыводящих путей; синдром раздраженного кишечника; дисфункция сфинктера Одди, постхолецистэктомический синдром).
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость.

ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Период беременности.
- Детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы).

Необходимые меры предосторожности при применении

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие препарата Тримедат® форте не описано.

Специальные предупреждения

Специальные предупреждения отсутствуют.

Применение во время беременности и лактации.

В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Тем не менее, в связи с отсутствием необходимых клинических данных, применение препарата Тримедат® форте в период беременности противопоказано.

Препарат Тримедат® форте следует применять с осторожностью в период грудного вскармливания, так как отсутствуют данные о его способности проникать в грудное молоко.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Препарат не оказывает седативного действия, не влияет на скорость психомоторной реакции и может использоваться у лиц различных профессий, в том числе требующих повышенного внимания и координации движений. Однако, учитывая возможные побочные действия, которые могут влиять на указанные способности (головокружение и другие), следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Режим дозирования

Взрослым и детям старше 12 лет по 1 таблетке.

Метод и путь введения

Внутрь, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным для проглатывания таблетки количеством жидкости.

Частота применения с указанием времени приема

2 раза в день с перерывом в 12 часов.

Длительность лечения

Курс лечения абдоминальной боли, связанной с функциональными заболеваниями пищеварительного тракта и желчных путей 28 дней.

При необходимости длительность приема препарата может быть увеличена. Перерыва между курсами приема препарата не требуется.

Для предупреждения рецидива синдрома раздраженного кишечника после проведенного курса лечения в период ремиссии рекомендуется продолжить

прием в дозе 300 мг в сутки в течение 12 недель.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Случаев передозировки препарата Тримедат® форте до настоящего времени не зарегистрировано.

Лечение: отмена препарата, промывание желудка, назначение активированного угля, симптоматическая терапия. Специфические антитоды отсутствуют.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

В случае пропуска отдельных доз не следует принимать двойную дозу препарата.

Указание на наличие риска симптомов отмены

О случаях симптомов отмены до настоящего времени не сообщалось.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Частота не известна

- Сухость во рту, неприятные вкусовые ощущения, диарея, диспепсия, тошнота, запор
- сонливость, усталость, головокружение, головная боль, беспокойство
- задержка мочи, нарушения менструального цикла, кожная сыпь, болезненное увеличение грудных желез.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
<http://www.ndda.kz>

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество: тримебутин малеат – 300 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая повидон (К 25) гипромеллоза магния стеарат

состав оболочки: Опадрай II 85F18422: поливиниловый спирт частично гидролизированный, макрогол-3350, титана диоксид Е 171, тальк.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета с выдавленным символом в виде двух каплеобразных элементов на одной стороне. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке с перфорацией из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по применению на русском и казахском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

Отпускают без рецепта.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Акционерное общество «Валента Фармацевтика» (АО «Валента Фарм»)

141101, Россия, Московская область, г. Щелково, ул. Фабричная, д. 2.

Телефон: +7 (495) 933-48-62, факс +7 (495) 933-48-63

Электронный адрес: moscowoffice@valentapharm.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Валента Азия»

Республика Казахстан, 050009, город Алматы, Алмалинский район, проспект Абая, дом № 151, офис № 1102

Тел./факс: +7 (727) 3341551 вн. 4027

Моб. +7 771 779 79 37

Электронный адрес: asia@valentapharm.com

DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-22-26

Актуальные аспекты клиники и диагностики бронхиальной астмы



Н.И. Московцева, М.К. Дмитриева, Н.П. Малеева
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Оренбург

Цель исследования: проанализировать гендерный и возрастной состав, особенности клиники и функциональной диагностики у больных бронхиальной астмой (БА), находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении; изучить динамику клинических проявлений и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) за период с поступления в стационар до выписки после проведенной адекватной терапии, соответствовавшей тяжести заболевания.

Дизайн: одномоментное исследование типа «случай – контроль».

Материалы и методы. Проведен анализ структуры заболеваний у больных БА, госпитализированных в пульмонологическое отделение Оренбургской областной клинической больницы № 2 в 2016–2018 гг. В репрезентативной выборке из 200 историй болезни изучены возраст, гендерная принадлежность, симптомы, тяжесть заболевания, показатели ФВД у пациентов с БА при госпитализации и выписке из стационара.

Результаты. БА занимала 1-е место в структуре пульмонологической заболеваемости и чаще регистрировалась у пациентов в возрасте 30–49 лет. Мужчин с БА было на 14,0 % больше, чем женщин, и заболевание у мужчин протекало тяжелее. При соблюдении протокола лечения Глобальной инициативы по астме (GINA) отмечалась положительная динамика как клинических показателей, так и ФВД. **Заключение.** Результаты исследования позволяют оптимизировать реабилитационную терапию у больных БА в Оренбургском регионе.

Ключевые слова: бронхиальная астма, госпитализированные заболевания, клиника, функциональная диагностика. Вклад авторов: Московцева Н.И. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Дмитриева М.К. – статистическая обработка данных, описание обследования и лечения пациентов; Малеева Н.П. – статистическая обработка и анализ материала, интерпретация данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Московцева Н.И., Дмитриева М.К., Малеева Н.П. Актуальные аспекты клиники и диагностики бронхиальной астмы. Доктор.Ру. 2020; 22–26. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-22-26

Actual Aspects of the Clinical Presentation and Diagnosis of Bronchial Asthma

N.I. Moskovtseva, M.K. Dmitrieva, N.P. Maleeva

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6 Sovetskaya Str., Orenburg, Russian Federation 460014

Study Objective: To analyse gender and age composition, clinical presentation and functional diagnosis in patients with bronchial asthma (BA) treated in the pulmonary unit; to study the dynamics of the clinical presentation and respiratory function during the period from admission till discharge from the inpatient unit after an adequate therapy, depending on disease severity.

Design: Cross-sectional case-control study.

Materials and Methods. We analysed the disease structure of BA patients hospitalised to the pulmonary unit of Orenburg Regional Clinical Hospital No.2 in 2016–2018. The representative sample of 200 cases was analysed for the age, gender, symptoms, severity and respiratory function in BA patients at admission and discharge from the inpatient unit.

Results. BA is the most common pulmonology disease and is diagnosed mostly in patients of 30–49 years old. The number of male patients with BA is 14.0% higher than that of female patients; male patients have more severe disease. When the Global Initiative for Asthma (GINA) protocol was used, clinical representation and respiratory function demonstrated positive dynamics.

Conclusion. Study results allow optimising rehabilitation of BA patients in Orenburg region.

Keywords: bronchial asthma, hospitalisation cases, clinical representation, functional tests
Contributions: Moskovtseva, N.I. – study design, thematic publications reviewing, text of the article; Dmitrieva, M.K. – statistical processing of information, description of patient examination and management; Maleeva, N.P. – statistical processing and analysis of information, data interpretation, text of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Moskovtseva N.I., Dmitrieva M.K., Maleeva N.P. Actual Aspects of the Clinical Presentation and Diagnosis of Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 22–26. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-22-26



Бронхиальная астма (БА) характеризуется ростом распространенности во всем мире. На фоне БА могут развиваться другие аллергические заболевания – атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, поллиноз, что утяжеляет течение БА. Характер и отдаленный прогноз БА определяются возрастом больного, тяжестью заболевания, адекватностью и своевременностью проводимой терапии, качеством реабилитации [1, 2].

Прогноз БА, начавшейся в возрасте до 20 лет, как правило, благоприятный: астма протекает в легкой и среднетяжелой форме, приступы удушья купируются быстро (после 1–2 капельных введений препаратов), дыхательная недостаточность в межприступном периоде отсутствует, инвалидность по основному заболеванию обычно не устанавливается [3, 4]. В целом заболевание является хроническим, медленно прогрессирующим. Комплексное и своевременное лечение дает возможность контролировать симптоматику, но не влияет на причину возникновения БА [3]. Прогноз для жизни и трудоспособности при адекватной терапии условно благоприятный. Главное в ведении больных БА – повышение качества жизни пациентов, предупреждение прогрессирования заболевания на основе самоконтроля и элиминация аллергенов [4].

Стационарная пульмонологическая помощь (в рамках специализированной медицинской помощи) больным БА оказывается в следующих случаях: при обострении заболевания у пациентов с отсутствием эффекта от базисной терапии в течение 1–2 месяцев; при БА, впервые выявленной, и БА средней степени тяжести в стадии обострения (для подбора базисной терапии, лечения с применением немедикаментозных методов); при БА тяжелого течения в стадии обострения у пациентов с отсутствием эффекта от базисной терапии в течение одного

месяца; при остром абсцессе легкого, плеврите; при интерстициальных заболеваниях легких на фоне БА (для проведения бронхоскопии, контрольного обследования, коррекции лечения при активном течении заболевания) [5, 6].

Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА представляет собой комплексное понятие, которое, согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (англ. Global Initiative For Asthma, GINA)¹ и отечественным рекомендациям «Бронхиальная астма (МКБ-10: J.45, J.46O)» 2018 г.², охватывает совокупность показателей: минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале – отсутствие симптомов); минимальное количество обострений или нечастые обострения; отсутствие необходимости в скорой медицинской помощи; минимальная потребность в лекарственных препаратах скорой помощи, в том числе гормональных (в идеале – неприменение препаратов); отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку; циркарные вариации пиковой скорости выдоха (ПСВ) менее 20 %; нормальная или близкая к нормальной ПСВ. Достижение контроля БА должно быть целью у всех пациентов, независимо от степени тяжести заболевания [7].

Несмотря на всестороннее изучение БА, открытыми и неосвещенными остаются региональные вопросы по госпитализированным бронхолегочным заболеваниям, в том числе БА. В частности, требуют изучения особенности клиники и функциональной диагностики БА в Оренбургской области, характеризующейся степным резко континентальным климатом, наличием промышленных предприятий, наносящих вред экологии края. В литературе нет работ, в которых исследовались бы данные Оренбургского региона по струк-

туре заболеваний бронхолегочной системы в областном пульмонологическом отделении, гендерному и возрастному составу пациентов с БА, тяжести астмы, клинической симптоматике, степени дыхательной недостаточности у больных БА в динамике – при поступлении и выписке.

Результаты таких исследований позволят более качественно проводить лечение больных БА, а также их реабилитацию, направленную на профилактику инвалидизации и улучшение качества жизни человека. Реабилитация строится на принципах раннего начала, непрерывности, создания индивидуальных комплексных программ. Методы реабилитации включают базисную терапию, немедикаментозную, психологическую и социальную поддержку [8, 9].

Цель исследования: проанализировать гендерный и возрастной состав, особенности клиники и функциональной диагностики у больных БА, находящихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении; изучить динамику клинических проявлений и показателей функции внешнего дыхания (ФВД) от поступления в стационар до выписки после проведенной адекватной терапии, соответствовавшей тяжести заболевания.

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2016–2018 гг. на базе пульмонологического отделения Оренбургской областной клинической больницы № 2 по принципу «случай – контроль». Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета.

Методом репрезентативной выборки были отобраны 200 историй болезни пациентов с БА (114 мужчин, 86 женщин в возрасте от

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. 199 p. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf> (дата обращения – 20.09.2020).

² Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Бронхиальная астма (МКБ 10: J.45, J.46O). Утв. МЗ РФ в 2018 г. 90 с. URL: <https://spulmo.ru/download/asthma2018.pdf> (дата обращения – 20.09.2020).

Таблица 1. Структура заболеваний органов дыхания у пациентов пульмонологического отделения в 2016–2018 гг.

№ п/п	Заболевания	Количество пациентов					
		2016		2017		2018	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	Пневмония	194	14,2	217	14,7	372	26,7
2	Острый бронхит, ОРВИ	18	1,3	14	0,9	18	1,3
3	Бронхиальная астма	730	53,4	799	54,0	609	43,7
4	Хроническая обструктивная болезнь легких	180	13,2	102	6,9	71	5,1
5	Хронический бронхит	157	11,5	217	14,7	186	13,4
6	Бронхоэктатическая болезнь	20	1,5	23	1,6	14	1,0
7	Плевриты	3	0,2	1	0,1	1	0,1
8	Интерстициальные заболевания легких	18	1,3	45	3,05	60	4,3
9	Саркоидоз	30	2,2	45	3,05	50	3,6
10	Муковисцидоз	5	0,4	4	0,3	8	0,6
11	Опухоли дыхательных путей	10	0,7	6	0,4	2	0,1
12	Прочие	1	0,1	5	0,3	1	0,1
	Всего	1366	100,0	1479	100,0	1392	100,0

20 до 69 лет), которые далее анализировались по клинике, тяжести заболевания, показателям ФВД. Диагноз БА был установлен в соответствии с критериями GINA. Все больные регулярно получали терапию согласно стандартам и протоколам.

Пациенты были разделены на группы сравнения: 1-я группа – в возрасте 20–29 лет; 2-я группа – 30–39 лет; 3-я группа – 40–49 лет; 4-я группа – 50–59 лет; 5-я группа – в возрасте 60–69 лет. Все показатели изучались при поступлении больных на стационарное лечение и выписке из стационара.

Результаты и обсуждение

Первым этапом исследования явился анализ структуры заболеваний органов дыхания у больных в 2016–2018 гг. Как видно из таблицы 1, в указанный период в структуре больных с патологией бронхолегочной системы, госпитализированных в пульмонологическое отделение, пациенты с БА ежегодно занимали 1-е место.

Отмечалась положительная динамика: так, доля больных БА в числе пациентов с бронхолегочными заболеваниями снизилась с 53,4 % в 2016 г. до 43,7 % в 2018 г., что свидетельствует об оказании адекватной квалифицированной

пульмонологической помощи при БА.

В исследуемой выборке мужчин с БА было больше, чем женщин (57,0 % и 43,0 % соответственно). Среди пациентов (как мужчин, так и женщин) преобладали лица молодого и зрелого возраста – от 30 до 49 лет (рис. 1).

Следующим этапом исследования был анализ БА по степени тяжести. Отмечено, что у женщин с БА преобладала легкая степень тяжести заболевания (51,2 %), у мужчин – средняя степень тяжести (57,9 %) (рис. 2). Более тяжелое течение БА у мужчин может быть связано с более частым наличием триггерных факторов: курения

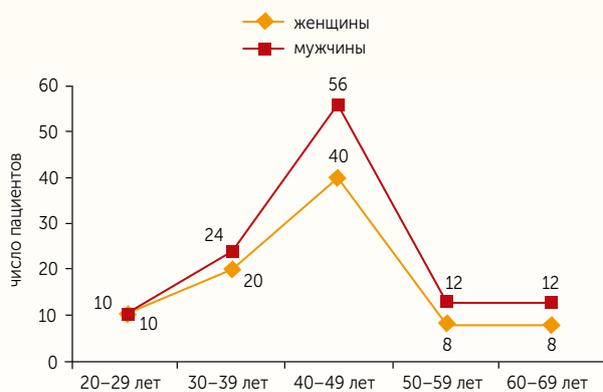


Рисунок 1. Характеристика пациентов с бронхиальной астмой по гендерному признаку и возрасту, абс.



Рисунок 2. Степень тяжести бронхиальной астмы у мужчин и женщин, абс.



(n = 97; 85,1 %), контакта с бензином (n = 88; 77,2 %), профессиональных вредностей – контакта с лакокрасочными и интенсивно пахнущими материалами (n = 22; 19,3 %). У 29 (25,4 %) мужчин с БА имелось сочетание нескольких вредных факторов.

Результаты анализа клинических проявлений болезни и ассоциированных с БА бытовых проблем на момент поступления в стационар представлены в таблице 2. При госпитализации наиболее значимыми для пациентов были жалобы на одышку в покое, непродуктивный кашель и приступы удушья.

Умеренные, то есть незначительные, отклонения ФВД на момент поступления в стационар отмечались только у 10,0 % пациентов – это были больные с легкой формой БА и стажем болезни до трех лет. В остальных случаях наблюдались резкие и значительные отклонения ФВД, свидетельствовавшие о выраженной бронхиальной обструкции (рис. 3).

Для более глубокого изучения ФВД был проведен анализ ПСВ (рис. 4). У больных БА при поступлении в стационар показатель ПСВ находился в пределах от 30,0 до 79,9 л/мин. При этом у 85,0 % пациентов ПСВ регистрировалась в диапазоне 30,0–59,9 л/мин, а у 40,0 % – в диапазоне 50,0–59,9 л/мин, что подтверждает тяжелое течение заболевания.

Всем больным БА проводилась адекватная терапия согласно стандартам, в зависимости от тяжести

Таблица 2. Основные клинические симптомы и бытовые проблемы у больных бронхиальной астмой на момент поступления в стационар (n = 200)

№ п/п	Симптомы и проблемы	Количество пациентов	
		абс.	%
1	Одышка в покое	90	45,0
2	Непродуктивный кашель	82	41,0
3	Приступы удушья	80	40,0
4	Снижение физической активности	40	20,0
5	Нарушение сна	26	13,0
6	Неумение пользоваться ингалятором	24	12,0
7	Тяжесть в груди	20	10,0
8	Дефицит самообслуживания	20	10,0
9	Дефицит знаний о болезни	19	9,5
10	Дискомфорт в носоглотке	10	5,0

и длительности заболевания. Все больные выписывались с клиническим улучшением, однако с учетом заболевания полностью снять проблемы пациентов не представлялось возможным.

Сравнительный анализ клинических симптомов выявил выражен-

ную положительную динамику при выписке больных из стационара: частота одышки в покое снизилась с 45,0 % до 10,0 %, непродуктивного кашля – с 41,0 % до 3,0 %, снижения физической активности – с 20,0 % до 1,0 %. Приступы удушья при выписке не регистрировались (рис. 5).

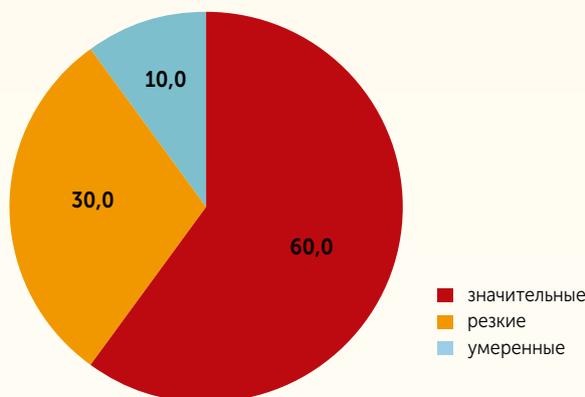


Рисунок 3. Отклонения показателей функции внешнего дыхания по данным частоты дыхания при поступлении в стационар, %

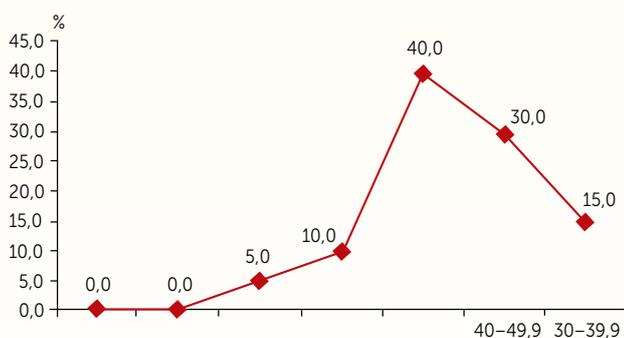


Рисунок 4. Распределение пациентов по значениям пиковой скорости выдоха при поступлении в стационар, %



Рисунок 5. Сравнительный анализ клинических симптомов бронхиальной астмы при госпитализации и выписке больных, %

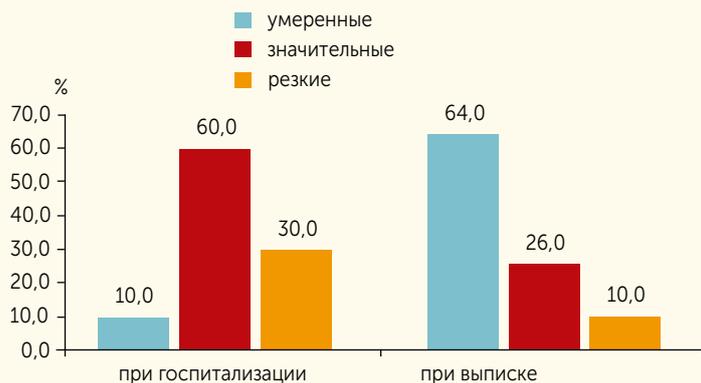


Рисунок 6. Динамика функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в процессе лечения, %

Таблица 3. Распределение пациентов по значениям пиковой скорости выдоха при выписке из стационара (n = 200)

Диапазоны ПСВ, л/мин	Количество пациентов	
	абс.	%
100 и выше	0	0,0
90,0–99,9	2	1,0
80,0–89,9	4	2,0
70,0–79,9	26	13,0
60,0–69,9	128	64,0
50,0–59,9	16	8,0
40,0–49,9	24	12,0
30,0–39,9	0	0,0

После проведенного лечения улучшились показатели ФВД (рис. 6): частота значительных отклонений уменьшились с 60,0 % до 26,0 %, а резких отклонений – с 30,0 % до 10,0 %; умеренные (незначительные) отклонения при выписке преобладали, что свидетельствует об улучшении бронхиальной проходимости под воздействием терапии.

Анализ ПСВ у больных БА показал, что при госпитализации, как отмечено выше, ее показатель находился в пределах от 30,0 до 79,9 л/мин и у 85,0 % больных был менее 60,0 л/мин. При выписке ПСВ варьировала от 40,0 до 99,9 л/мин, при этом у 88,0 % больных она состав-

ляла 50,0 л/мин и более, а у 64,0 % определялась в диапазоне 60,0–69,9 л/мин, что свидетельствует об улучшении состояния пациентов и устранении бронхоспазма (табл. 3).

Выводы

По данным исследования выявлены особенности БА по Оренбургскому региону.

1. БА занимает первое место в структуре госпитализированных заболеваний бронхолегочной системы.

2. Частота БА снижалась с 53,4 % в 2016 г. до 43,7 % в 2018 г.

3. Мужчины с БА встречаются на 14,0 чаще, чем женщины (57,0 % и 43,0 % соответственно).

4. Среди пациентов большинство составляют лица молодого и зрелого возраста – 30–49 лет (как среди мужчин, так и среди женщин).

5. У женщин преобладает легкая степень тяжести БА (51,2 %), у мужчин – средняя степень тяжести (57,9 %).

6. У 30,0 % пациентов при поступлении в стационар были выявлены резкие отклонения ФВД по показателям частоты дыхания, у 60,0 % – значительные отклонения, что свидетельствовало о выраженной бронхиальной обструкции.

При выписке из стационара эти показатели снизились до 10,0 % и 26,0 % соответственно.

7. При поступлении в стационар у больных БА преобладающими симптомами были одышка в покое (45,0 %), непродуктивный кашель (41,0 %), приступы удушья (40,0 %). При выписке приступы удушья прекратились, частота одышки в покое снизилась до 10,0 %, непродуктивного кашля – до 3,0 %.

8. На фоне адекватной терапии значительно улучшилась ФВД. При госпитализации у 85,0 % больных показатель ПСВ был 59,9 л/мин и ниже, при этом только у 40,0 % – в пределах 50,0–59,9 л/мин. При выписке из стационара у 88,0 % больных ПСВ составляла 50 л/мин и более, а у 64,0 % находилась в диапазоне 60,0–69,9 л/мин.

Заключение

Результаты исследования позволяют оптимизировать реабилитационную терапию у больных бронхиальной астмой в Оренбургском регионе.

Список литературы находится в редакции



Двойная бронходилатация как основной инструмент терапии обострений ХОБЛ



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Кафедра медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации,
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует, и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности по всему миру, что ведет к значительному, все возрастающему экономическому и социальному ущербу. Сложностям выбора методов стабильного ведения больных с ХОБЛ в стадии обострения было посвящено выступление Токсариной Асии Ерболатовны, кандидата медицинских наук, практикующего врача пульмонолога-реабилитолога, магистра медицины, ассистента кафедры пульмонологии медицинского университета Астана (НАО «МУА» (Астана, Казахстан)) в рамках проведенного 7-8 сентября 2022 года XV Международного конгресса – 2022 «Человек и лекарство – Казахстан». В своем выступлении докладчик дала ответы на многочисленные вопросы врачей практической медицины с акцентом на международные рекомендации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

Каким является определение обострения ХОБЛ?

Согласно руководству GOLD, обострение ХОБЛ трактуется как острое ухудшение респираторных симптомов, требующее введения дополнительной терапии. Понятие «острое состояние» обычно применяют в случаях, когда пациент в состоянии указать конкретно дату, время, минуты и секунды начала ухудшения состояния. Что касается ХОБЛ, то определение острого состояния является несколько иным. Как правило, пациенты с ХОБЛ всегда говорят о том, что данное ухудшение развивается в течение нескольких дней, в течение которых у него изменилась симптоматика, и он чувствует себя по-другому. То есть это и является острым событием. Более острая

ситуация происходит у пациентов с ХОБЛ при включении дополнительных механизмов, таких как острые сосудистые катастрофы, и в этом случае симптоматика будет выражена значительно ярче.

Почему делается акцент на обострении ХОБЛ и одной из целей терапии является именно предотвращение этих событий?

Любое обострение ХОБЛ приводит к прогрессированию заболевания. Если частота обострений варьирует более двух событий в течение года, то это сказывается на худшем прогнозе по данной нозологии. Патофизиологически происходит усиление существующего воспаления дыхательных путей с повышенным выделением слизистой мокроты. Основным клиниче-

ским симптомом обострения является усиление одышки (пациенты обязательно указывают на эти признаки). Дополнительные симптомы – увеличение объема и гнойности мокроты (пациент также делает на этом акцент). Существуют другие заболевания, которые могут усугубить течение ХОБЛ, поэтому при постановке диагноза обострения требуется проведение дифференциального диагноза.

Каковы причины обострения ХОБЛ?

Основная причина обострения – респираторные вирусные инфекции. Как правило, такие обострения протекают более тяжело и длительно, приводят к большему количеству госпитализаций, что особенно часто наблюдается в холодное время года при развитии эпидсезона. Не потеряли своей актуальности как причина возможного обострения ХОБЛ бактериальные инфекции, но они встречаются реже чем вирусные. Факторы окружающей среды также могут спровоцировать обострение – изменения

Использованные сокращения

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

ДДАХП – длительнодействующие антихолинергические препараты

ДДБА – длительнодействующие β(бета)2-агонисты

КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты

КДБА – короткодействующие β(бета)2-агонисты

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

температуры окружающей среды, кратковременное вдыхание мелко-дисперсных твердых частиц (после воздействий пыли, дыма или газа даже в более стабильный для течения ХОБЛ летний период пациенты обращаются с обострением). Что касается грибковых инфекций – они встречаются редко (инвазивный легочной аспергиллез – у 1,3-3,9% госпитализированных пациентов), как правило их наличие можно подозревать после тяжелой обструкции дыхательных путей у пациентов, которые ранее использовали антибактериальные препараты широкого спектра действия или парентеральные стероиды, а также при гипоальбуминемии.

С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальную диагностику обострения ХОБЛ?

Пневмонии являются наиболее частым возможным диагнозом, дифференциальную помощь окажет компьютерная томография или рентгенография органов грудной клетки, а также дополнительные лабораторные тесты (ЦРБ или прокальцитонинный тест).

Пневмоторакс – клинически протекает очень бурно с более острой симптоматикой, проведение рентгенографии поможет исключить или подтвердить данную нозологию.

Плевральный выпот встречается особенно у пациентов с коморбидным фоном (сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации).

Легочная эмболия – встречается довольно часто, используем дополнительное исследование уровня д-димер и компьютерную томографию с введением контрастного вещества.

Кардиогенный отек легких – практикующие врачи отмечают, что такие пациенты попадают либо в отделение пульмонологии с картиной кардиогенного отека легких, либо в отделение кардиологии.

Нарушения ритма сердца, сердечного ритма – тоже острые ситуации, которые протекают довольно

бурно, и обязательным является проведение рентгенографии.

Как правильно классифицировать обострение ХОБЛ?

Как и ранее обострение ХОБЛ классифицируют по трем степеням тяжести обострения – легкое, умеренное и тяжелое. В целом, значительного отличия между ними нет, то есть классификация обострения подразумевает под собой определение объема терапии, который требуется пациенту.

Легкая степень лечится только короткодействующими бронходилататорами, умеренная предполагает лечение с помощью КДБА в сочетании с антибиотиками и/или пероральными кортикостероидами. При тяжелой степени пациенту требуется госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи.

Клиническая картина обострения ХОБЛ неоднородна, у госпитализированных пациентов тяжесть обострения основывается на клинических признаках. Как правило, госпитализированные пациенты являются тяжелыми, которым требуется неотложная помощь и необходимо сделать акцент на наличии или отсутствии дыхательной недостаточности, то есть имеется ли необходимость или потребность в дополнительных методах терапии, таких как вентиляция – инвазивная или неинвазивная.

Нет дыхательной недостаточности – ЧД 20-30 вдохов в минуту, отсутствие использования вспомогательных дыхательных мышц, отсутствуют изменения психического статуса, гипоксемия улучшается при дополнительной подаче кислорода через маску Вентури 24-35% вдыхаемого кислорода (FiO2) без увеличения PaCO2.

Острая дыхательная недостаточность (неопасная для жизни) – ЧД более 30 вдохов в минуту, использование вспомогательных дыхательных мышц, отсутствует изменений психического статуса, гипоксемия улучшается при дополнительной подаче кислорода через маску Вентури более 35% FiO; ги-

перкапния, то есть PaCO2 повышено по сравнению с исходным уровнем или повышено на 50-60 мм рт.ст.

Острая дыхательная недостаточность (опасная для жизни) – ЧД более 30 вдохов в минуту, использование вспомогательных дыхательных мышц, острые изменения психического статуса, гипоксемия улучшается при дополнительной подаче кислорода через маску Вентури или требует FiO более 40%; гиперкапния, то есть PaCO2 повышено по сравнению с исходным уровнем или повышено более 60 мм рт.ст., или имеется ацидоз (pH ≤ 7,25).

Каковы предикторы обострения и как они влияют на длительность обострения ХОБЛ?

Симптомы обострения обычно длятся от 7 до 10 дней, но некоторые явления могут длиться дольше. Согласно данным GOLD, через 8 недель после тяжелого обострения 20% пациентов не вернулись к своему обычному состоянию, к тем симптомам, которые были у них до обострения.

Обострения ХОБЛ способствуют прогрессированию заболевания, особенно если восстановление после обострений проходит медленно.

Некоторые пациенты с ХОБЛ особенно подвержены частым обострениям (определяемым как два или более обострений за год), и было показано, что эти пациенты имеют худшее состояние здоровья и заболеваемость в сравнении с пациентами с менее частыми обострениями.

Самым сильным предиктором обострений у пациента в будущем остается количество обострений, которые у него были в предыдущем году. Признано, что эти пациенты формируют умеренно стабильный фенотип, хотя некоторые исследования показали, что у значительной части пациентов изменяется частота обострений, особенно при ухудшении ОФВ1.

Другие факторы, связанные с повышенным риском острых обо-



стрений и/или тяжестью обострений, включают увеличение отношения поперечного сечения легочной артерии к размеру аорты (т.е. отношение > 1), большой процент эмфиземы или толщина стенки дыхательных путей, измеренная с помощью КТ органов грудной клетки, и наличие хронического бронхита.

Витамин D играет иммуномодулирующую роль и участвует в патофизиологии обострений. Прием добавок у субъектов с тяжелым дефицитом приводит к снижению на 50% эпизодов и случаев госпитализации. Рекомендуется у госпитализированных пациентов исследования на наличие тяжелого дефицита (<10 нг/мл или <25 нМ) с последующим назначением добавок, если это необходимо.

Каковы цели терапии обострения ХОБЛ?

Целями лечения обострений ХОБЛ являются стабилизация состояния (снижение выраженности симптомов), минимизация негативного воздействия текущего обострения и предотвращение развития последующих событий.

В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести основного заболевания можно купировать обострение в амбулаторных или стационарных условиях. Более 80% обострений лечат амбулаторно с помощью фармакологической терапии, включая бронхолитики, кортикостероиды и антибиотики.

Когда пациенты с обострением ХОБЛ поступают в отделение неотложной помощи, они должны быть обеспечены дополнительным включением респираторной поддержки (кислородом) и пройти обследование, чтобы определить является ли обострение опасным для жизни и требует ли увеличения работы дыхания или нарушение газообмена для неинвазивной вентиляции.

Каковы основные группы препаратов медикаментозной терапии обострения ХОБЛ?

Что касается бронхолитиков, то начинать терапию обострения

рекомендуется с ингаляционных короткодействующим β (бета)2-агонистов (КДБА) с короткодействующими антихолинэргическими препаратами (КДАХП) или без них. Из ингаляционных КДБА предпочтение отдается ипратропию – рекомендуется непрерывная ингаляция с некоторыми перерывами для наблюдения за состоянием пациента, т.е. в зависимости от ситуации проводят ингаляцию каждые 2-4 часа в зависимости от полученного эффекта.

Глюкокортикостероиды системные при обострении ХОБЛ сокращают время выздоровления и улучшают функцию легких (ОФВ1). Рекомендуются дозы преднизолона 40 мг в день в течение 5 дней. Терапия пероральным преднизолоном столь же эффективна, как и внутривенное введение. Даже короткие дозы кортикостероидов связаны с последующим повышенным риском пневмонии, сепсиса и смерти, поэтому применение должно ограничиваться пациентами со значительными обострениями. ИГКС (Будесонид), распыляемый отдельно, может быть альтернативой для лечения обострений у некоторых пациентов.

Использование антибиотиков при обострениях остается спорным, но при подтверждении наличия бактериальной инфекции используются те же препараты что и при внебольничных пневмониях.

Внутривенные метилксантины (теофиллин или аминофиллин) не рекомендуется использовать у этих пациентов из-за выраженных побочных эффектов.

Каковы механизмы возникновения бронхиальной обструкции при обострении ХОБЛ и принципы действия бронхолитиков?

Понимание механизмов возникновения бронхиальной обструкции позволяет правильно определить точку воздействия или место приложения препаратов, наиболее эффективных для терапии обострения. Имен-

но при обструкции идет активация холинорецепторов по 2 механизмам: блокирование β 2-адренорецепторов и активация M1 и M3 рецепторов вызывает холинэргическую бронхообструкцию и гиперсекрецию бронхиальной слизи. Благодаря медиаторам воспаления возникает резкое полнокровие сосудов микроциркуляторного русла в стенке бронхов и отмечается повышение их проницаемости. Все это приводит к отеку слизистой оболочки и подслизистого слоя бронхов, инфильтрации их тучными клетками, базофилами, эозинофилами, лимфоцитами и плазмócитами, обструкции дыхательных путей за счет утолщения слизистой оболочки бронхов.

Основное патофизиологическое нарушение у больных ХОБЛ – это экспираторное ограничение воздушного потока в результате воздействия ингалируемых повреждающих частиц или газов. Кроме бронхиальной обструкции ключевым компонентом патофизиологических нарушений при ХОБЛ является легочная гиперинфляция. В основе легочной гиперинфляции лежит возникновение “воздушных ловушек”, обусловленное неполным опорожнением альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких или недостаточного времени выдоха из-за бронхообструкции при выполнении физической нагрузки. Гиперинфляция легких способствует развитию одышки и снижению толерантности к физическим нагрузкам.

Принцип действия всех бронхолитиков – стимуляция β 2-адренорецепторов и блокада мускариновых холинорецепторов. За счет стимуляции β 2-адренорецепторов наблюдается расслабление гладкой мускулатуры бронхов, а блокада мускариновых холинорецепторов приводит к подавлению рефлекторного сужения бронхов, вызванного раздражением ирритативных холинэргических рецепторов, снижению тонууса блуждающего нерва. Стимуляция

бета-адренорецепторов сопровождается снижением гиперреактивности дыхательных путей, улучшением мукоцилиарного клиренса, снижением сосудистой проницаемости и экссудации плазмы (противоотечное действие) и стабилизацией мембран тучных клеток.

Достоинством β_2 -агонистов является быстрый (уже через 3-5 минут), выраженный бронхолитический эффект на протяжении 3-6 часов. К достоинствам антихолинергических препаратов относят отсутствие кардиотоксичности (препарат выбора для пациентов с кардиологическими и циркуляторными нарушениями, а также для пациентов пожилого и старческого возраста), отсутствие привыкания и снижение эффективности при повторном применении и незначительное количество побочных эффектов (сухость и ощущение горького вкуса во рту проходят при ополаскивании ротовой полости)

Таким образом, ипратропий и особо комбинация ипратропия и фенотерола является препаратом выбора при начальной терапии обострений ХОБЛ, учитывая его профиль кардиобезопасности. В ключевых положениях терапии обострений ХОБЛ, согласно рекомендациям GOLD, делается акцент именно на комбинированных формах короткодействующих бронхолитиков, в частности комбинации β_2 -агонистов с антихолинергическими средствами короткого действия.

Поддерживающую терапию бронхолитиками длительного действия следует начинать как можно раньше до выписки из стационара. Это объясняется тем, что длительность обострения составляет от 7 до 10 дней, из которых стабилизировать состояние пациента в стационаре удается обычно на 5-6 сутки, а подключение после этого к терапии длительнодействующих бронхолитиков позволяет оценить их эффективность в улучшении состояния пациента.

Алгоритм последующего фармакологического лечения ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD предполагает у пациентов с повторными или очень частыми обострениями предпочтение отдавать комбинированным пролонгированным субстанциям, особенно комбинированным бронхолитикам.

В настоящее время убедительно доказано взаимно потенцирующее действие длительнодействующих β (бета)2-агонистов (ДДБА) и длительнодействующих антихолинергических препаратов (ДДАХП). Патогенетические механизмы этой синергии связывают с целым рядом факторов:

1) взаимодействие на постсинаптическом уровне: активация β_2 -адренорецептора ограничивает следующую за активацией М3-холинорецептора продукцию инозитолтрифосфата. А блокада М3-холинорецептора существенно усиливает бронходилатацию под воздействием β_2 -агонистов, блокируя активацию протеинкиназы С и последующее фосфорилирование β_2 -адренорецептора (ключевое событие в десенситизации β_2 -адренорецепторов);

2) взаимодействие на пресинаптическом уровне: β_2 -агонисты могут уменьшать высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель за счет влияния на Ca^{2+} -зависимые калиевые каналы;

3) дополняющий эффект: М-холинорецепторы расположены преимущественно в крупных и средних бронхах, их чувствительность сохранна во всех возрастных группах, они устойчивы к тахифилаксии, в то время как β_2 -адренорецепторы расположены преимущественно в средних и мелких бронхах, их чувствительность может быть снижена у лиц младших и старших возрастных групп, возможно развитие тахифилаксии. Таким образом, совместное применение ДДАХП и ДДБА обеспечит эффективную бронходилатацию на протяжении всего респираторного тракта и снижение риска обострений у

пациентов всех возрастных групп независимо от длительности терапии.

В настоящее время самую широкую доказательную базу в отношении улучшения физической активности у больных ХОБЛ имеет Тиотропий/Олодатерол Респимат – комбинированный препарат для поддерживающей терапии ХОБЛ, введение которого обеспечивает уменьшение симптоматики и частоты обострений, а также улучшение качества жизни пациентов. Так как основной целью терапии обострений ХОБЛ является предотвращение последующих обострений, то альтернатива устойчивым формам комбинированных препаратов просто отсутствует.

Какие методы немедикаментозной терапии обострения ХОБЛ являются наиболее эффективными?

Согласно рекомендациям GOLD, вторым этапом терапии обострения ХОБЛ является немедикаментозная терапия, а именно респираторная вентиляционная поддержка госпитализированных пациентов. Проводится оценка наличия дыхательной недостаточности – акцент делается на острой дыхательной недостаточности, которая опасна для жизни и такие пациенты сразу направляются в отделение интенсивной терапии. Пациентам, которые не требуют интенсивной терапии, но данное обострение является тяжелым и требует госпитализации, дополнительно можно применить кислородотерапию или высокопоточную назальную терапию

Кислородотерапия – ключевой компонент стационарного лечения обострения. Дополнительный кислород следует титровать для улучшения гипоксемии пациента с целевым уровнем насыщения 88-92%. После начала подачи кислорода необходим контроль газов артериальной крови, чтобы обеспечить удовлетворительную оксигенацию без задержки угле-



кислого газа и/или усугубления ацидоза.

Высокопоточная назальная терапия доставляет подогретые и увлажненные смеси воздуха и кислорода через специальные устройства со скоростью до 60 л/мин у взрослых. HFNT улучшает оксигенацию и вентиляцию легких, снижает гиперкапнию и улучшает связанное со здоровьем качество жизни пациентов с острой гиперкапнией во время острого обострения, а также у некоторых пациентов со стабильной гиперкапнической ХОБЛ.

Вентиляционная поддержка при обострении может быть обеспечена как неинвазивной (назальная или лицевая маска), так и инвазивной (оротрахеальная трубка или трахеостомия) вентиляцией.

Неинвазивная механическая вентиляция легких предпочтительнее инвазивной вентиляции (интубация и вентиляция с положительным давлением) в качестве начального режима вентиляции для лечения острой дыхательной недостаточности у пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. НИВЛ улучшает оксигенацию и острый респираторный ацидоз, снижает частоту дыхания, работу органов дыхания и тяжесть одышки, а также уменьшает частоту осложнений, таких как пневмония, связанная с ИВЛ, и продолжительность пребывания в стационаре, снижает частоту интубации и показатели смертности.

Показания для неинвазивной механической вентиляции легких включают в себя неудачу первоначальной попытки НИВЛ. Основные опасности включают риск респираторной пневмонии (особенно когда преобладают полирезистентные микроорганизмы), баротравму и волюмотравму, а также риск трахеостомии и связанной с этим длительной вентиляции.

В зависимости от клинического состояния пациента следует учитывать соответствующий

баланс жидкости, использование диуретиков по клиническим показаниям, антикоагулянтов, лечение сопутствующих заболеваний и аспекты питания.

Имеются ли клинические случаи, которые демонстрируют эффективность стабилизацию состояния на фоне двойной бронходилатации?

Да, у нас есть интересный клинический случай. Это мужчина 64 лет, который имеет респираторный анамнез с детства (кашель, инфекции) и факторы риска (табакокурение, ИК 20 п/лет). Коморбидный фон: АГ 3 ст. риск 4 ст. ХСН ФК 1 NYHA. ИБС. ПИМ (н.д.), СД 2 тип, компенсирован. СОАС, средней степени (индекс а/г = 27). Спирометрия (с бронхолитиком): ОФВ1 – 50%, ФЖЕЛ – 72%, ОФВ1/ФЖЕЛ – 68%. Сатурация в покое 92-93%, шаговый тест – 90%. КЩС артериальной крови: рН – 7,42, рО₂ – 63 мм рт.ст., рСО₂ – 35 мм рт.ст. ОАК: л – 8,2, п/я – 6, с/я – 78, СРБ – 6,4 мг/л.

Интересным является наличие у него обструктивного апноэ. Установлено наличие эмфиземы, а значит присутствуют воздушные ловушки, а также обнаружена кистозно-буллезная деформация и бронхоэктазы (врожденная аномалия).

Клинический статус – одышка усиливается при умеренной физической нагрузке, свистящее дыхание. Сухие разнотональные хрипы по всем полям. Частота обострений – 2 раза в год, одна госпитализация в 2021 году. САТ тест – 23 балла.

Терапия в стационаре:

- Системные ГКС в/в (преднизолон)
- Бронхолитики КДБА + КДАХ 4 ингаляции в день
- Мукоактивная терапия – амброксол в/в
- Антикоагулянты – фрактипарин п/к
- Кислородотерапия малопоточная в комбинации с

НИВЛ (режим СРАР)

- Виброакустический массаж

На 5-е сутки госпитализации удалось стабилизировать пациента – уменьшились явления бронхиальной обструкции, что позволило провести отмену КДБА+КДАХ (беродуал) и перевести на пролонгированные формы бронхолитиков, а именно комбинацию ДДБА+ДДАХ. Эта комбинация пока не вошла в льготный перечень препаратов, была приобретена пациентом самостоятельно. Уже через двое суток, на 7-е сутки госпитализации, пациент был благополучно выписан из стационара.

Данный случай демонстрирует высокую эффективность раннего назначения длительнодействующих бронхолитиков, особенно в комбинации с антихолинергическими средствами длительного действия в условиях стационара.

Подводя итоги данного выступления, докладчик еще раз остановился на ключевых положениях обострения ХОБЛ, а именно:

- Обострение ХОБЛ определяется как острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии.
- Поскольку симптомы не являются специфичными для ХОБЛ, необходимо провести дифференциальную диагностику.
- Обострения ХОБЛ могут быть спровоцированы несколькими факторами, наиболее распространенными из них являются инфекции дыхательных путей.
- Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация негативного влияния текущего обострения и предотвращение последующих событий.
- Ингаляционные бета-2-агонисты короткого действия с антихолинергическими средствами короткого действия или без них рекомендуются в качестве начальных бронходилататоров для лечения острой фазы обострения.

- Поддерживающую терапию бронхолитиками длительного действия следует начинать как можно раньше до выписки из стационара.
- Системные кортикостероиды могут улучшить функцию легких (ОФЛ 1), оксигенацию и сократить время восстановления и продолжительность госпитализации. Продолжительность терапии не должна быть более 5-7 дней.
- Антибиотики, если они показаны, могут сократить время выздоровления, снизить риск раннего рецидива, неэффективность лечения и продолжительность госпитализации. Продолжительность терапии должна составлять 5-7 дней.
- Метилксантины не рекомен-

дуются из-за повышенного профиля побочных эффектов.

- НИВЛ должна быть первым методом вентиляции, применяемым у больных ХОБЛ с ОДН, не имеющих абсолютных противопоказаний, поскольку она улучшает газообмен, снижает работу дыхания и потребность в интубации, сокращает продолжительность госпитализации и улучшает выживаемость.

Лекарственная терапия ХОБЛ направлена на достижение таких основных целей, как контроль симптомов, улучшение переносимости физической нагрузки и уменьшение будущих рисков (обострений ХОБЛ и смертности). Основное место в терапии обострения ХОБЛ занимают

β 2-агонисты и антихолинергические препараты короткого и длительного действия. Комбинированное использование ДДБА и ДДАХП характеризуется синергией в отношении бронходилатирующего эффекта. Основные механизмы этого взаимоусиливающего эффекта заключаются во взаимодействии на пресинаптическом и постсинаптическом уровнях β 2-адренорецептора и М3-холинорецептора, а также в топическом расположении этих рецепторов, позволяющем обеспечивать эффективную бронходилатацию на протяжении всего респираторного тракта у пациентов всех возрастных групп независимо от длительности терапии с совместным применением ДДАХП и ДДБА.

Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста



Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак, А.Р. Шудуева
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика
Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского
университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Нарушение секреции слизи и ее выведения из дыхательных путей является важным патофизиологическим звеном в развитии ряда легочных патологий: хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, бронхоэктатической болезни, кистозного фиброза легких и др. В статье анализируются современные подходы к использованию ингаляций гипертонических (3–7 %) растворов хлорида натрия у детей с различной рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологией. Сочетание гипертонического раствора хлорида натрия с гиалуроновой кислотой позволяет минимизировать неприятные эффекты гипертонического раствора, такие как раздражающий кашель, обусловленный воздействием соли на кашлевые рецепторы верхних дыхательных путей. Одновременно гиалуроновая кислота обладает уникальными водоудерживающими свойствами, поэтому она играет важную роль в регулировании баланса жидкости в интерстиции легких, увлажняет дыхательные пути, снижает гиперреактивность бронхов, уменьшает воспаление и разрушает биопленку, связанную с хронической инфекцией. Применение небулайзерных ингаляций комбинированного препарата, сочетающего в себе гипертонический раствор натрия хлорида и гиалуроновую кислоту, хорошо зарекомендовало себя в пульмонологической педиатрической практике. Авторы на собственном опыте убедились в высокой эффективности данной комбинации. Описанные клинические случаи демонстрируют положительный опыт ингаляционного использования отечественного комбинированного препарата 3 %-ного гипертонического раствора хлорида натрия с гиалуроновой кислотой при лечении пациентов дошкольного возраста (5 лет) с диагнозами «рецидивирующий бронхит», «первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера)». Такая ингаляционная терапия позволила улучшить не только реологические свойства мокроты, быстро санировать бронхи, снизить признаки воспаления дыхательных путей, но и в целом дыхание и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: дети, бронхолегочная патология, ингаляционная терапия, гипертонический раствор NaCl, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Шудуева А.Р. Опыт ингаляционного применения гипертонического раствора в пульмонологии детского возраста. Медицинский совет. 2022;16(12):36–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39>.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology

Yury L. Mizernitskiy, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Andrey A. Novak, <https://orcid.org/0000-0001-9398-2215>, drnovakaa@yandex.ru

Amina R. Shudueva, <https://orcid.org/0000-0002-6956-1418>, shuduevadoc@mail.ru

Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia

Impaired secretion and removal of mucus from the respiratory tract are important pathophysiological links in the development of several pulmonary pathologies: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, bronchiectasis, cystic pulmonary fibrosis, etc. In the article, modern approaches to the use of inhaled hypertonic (3–7%) sodium chloride solutions in children with various recurrent and chronic bronchopulmonary pathologies are analysed. The combination of hypertonic sodium chloride solution and hyaluronic acid can minimize the unpleasant effects of hypertonic solution, such as irritating cough caused by the effect of salt on the cough receptors of the upper respiratory tract. At the same time, hyaluronic acid has unique water-retaining properties, therefore it plays an important role in regulating the fluid balance in the lung interstitium, moistens the airways, reduces bronchial hyperresponsiveness, decreases inflammation and destroys the biofilm associated with chronic infection. The use of nebulizer inhalations with a combination drug containing hypertonic sodium chloride solution and hyaluronic acid has proved to be successful

in pulmonological pediatric practice. The authors have learned first-hand that this combination is highly efficient. The described clinical cases demonstrate the positive experience of inhaled use of the domestic combination drug of 3 % hypertonic sodium chloride solution and hyaluronic acid in the treatment of preschool patients (5 years old) with the following diagnoses: recurrent bronchitis, primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). This inhalation therapy helped not only to improve the rheological properties of sputum, quickly restore the bronchi to health, reduce signs of inflammation of the respiratory tract, but also generally improve the patients' breathing and quality of life.

Keywords: children, bronchopulmonary pathology, inhalation therapy, NaCl hypertonic solution, hyaluronic acid.

For citation: Mizernskiy Yu.L., Novak A.A., Shudueva A.R. Experience of inhaled hypertonic saline use in pediatric pulmonology. *Meditinskii Sovet.* 2022;16(12):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-36-39>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Введение

Выбор адекватной, а значит, эффективной и безопасной муколитической терапии, особенно в детском возрасте, является актуальной задачей современной пульмонологии. Согласно широко используемой в течение двух десятилетий классификации муколитических средств, у различных их классов имеются свои излюбленные точки приложения в соответствии с различными механизмами их действия [1, с. 123–140]. В любом случае у детей необходимо проводить лечение средством, которое в достаточной степени увлажнит мокроту, без чрезмерного «заболачивания легких» [2]. Нарушение секреции слизи и ее выведения из дыхательных путей – важное патофизиологическое звено в развитии ряда легочных патологий: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), бронхоэктатической болезни, кистозного фиброза легких и др. [3–7]. В норме бронхиальная слизь состоит на 97 % из воды и на 3 % из твердых веществ (различных муцинов и немучиновых белков, солей, липидов и клеточного детрита). Гидратация муцина крайне важна для поддержания его вязкоэластических свойств. Муцины накапливаются в секреторных гранулах в дегидратированном виде и после выделения из гранул активно впитывают воду, увеличиваясь в объеме в несколько сотен раз. Слишком быстрое выделение муцинов из гранул может привести к истощению поверхностного слоя жидкости, в результате чего образуется густая, вязкая слизь, которую невозможно разбить молекулами воды [5].

Бронхиальный секрет, выстилающий дыхательные пути, состоит из двух слоев: золя, который оку-

тывает реснички мерцательного эпителия, и геля (муциновый слой), лежащего поверх золя. Золь (перипилиарная жидкость) обладает защитной функцией, он позволяет ресничкам свободно в нем колебаться, обеспечивая работу мукоцилиарного эскалатора и выведение из бронхов различных частиц и микроорганизмов [2, 3].

Поскольку эпителий дыхательных путей хорошо проницаем для воды, объем жидкости на его поверхности регулируется концентрацией хлорида натрия. В свою очередь, концентрация NaCl зависит от абсорбции натрия через натриевые каналы в бронхиальном эпителии и выведения хлоридов в просвет дыхательных путей за счет активности трансмембранного регулятора и активируемых кальцием хлорных каналов. Для пациентов с бронхоэктазами задержка мокроты является наиболее важным фактором в поддержании порочного круга респираторных инфекций, воспаления и дальнейшего выделения мокроты [8]. Концентрации натрия хлорида в мокроте, образующейся при бронхоэктазах, существенно ниже концентраций в плазме и, соответственно, ниже оптимального значения для обеспечения выведения мокроты.

В последнее время в пульмонологической практике особый интерес представляет ингаляционное применение в составе комплексной терапии гипертонических (3–7 %) растворов хлорида натрия (ГР).

Основными механизмами действия в легких ингалируемого гипертонического раствора являются [2, 5, 9, 10]:

- регидратация перипилиарного слоя бронхиального секрета за счет «вытягивания» молекул

воды из эпителиальных клеток согласно законам осмоса;

- разрыв ионных связей в гелевом, способствующий снижению вязкости и эластичности слизистого секрета;
- стимуляция биения ресничек за счет высвобождения простагландина E2.

В настоящее время изучается эффект от применения гипертонического раствора в разных концентрациях (от 3 до 7 %) при различных заболеваниях легких, таких как бронхолит, ХОБЛ, ателектазы, различные бронхоэктазии, кистозный фиброз легких, бронхиальная астма [2, 4, 9, 11].

Хотя большинство пациентов хорошо переносят ГР, некоторые авторы сообщают о нежелательных явлениях, среди которых сильный кашель, бронхоспазм, одышка, раздражение горла, стеснение в груди. Для предотвращения развития нежелательных явлений хорошей альтернативой является комбинация ГР и гиалуроновой кислоты (ГК) [2, 6]. Считается, что вдыхаемая ГК увлажняет дыхательные пути, снижает гиперреактивность бронхов, уменьшает воспаление и разрушает биопленку, связанную с хронической инфекцией. Кроме того, ГК улучшает переносимость ГР за счет уменьшения его соленого вкуса, что достаточно важно для применения в детской практике [12].

Гиалуроновая кислота представляет собой гликозаминогликан, играющий важную роль в регулировании баланса жидкости в межклеточном пространстве благодаря своей способности впитывать воду, облегчая вентиляцию и газообмен. ГК участвует во многих биологических процессах, таких



как гомеостаз, ангиогенез, а также миграция и пролиферация клеток. Предполагается, что ГК и продукты ее распада могут играть важную роль в модуляции секреции нейтрофильной эластазы и ослаблении гиперреактивности бронхов [13, 14].

Уникальной ГК являются ее водоудерживающие свойства, поэтому ГК играет важную роль в регулировании баланса жидкости в интерстиции легких. В своей работе Luis Maiz Carro et al. отметили роль ГК в лечении хронических заболеваний дыхательных путей и определили, что вдыхание ГК увеличивало объем жидкости на поверхности дыхательных путей, что приводило к гидратации слизи, увеличению ее транспорта и уменьшению бронхиальной обструкции [15].

Одним из таких комбинированных препаратов, сочетающих в себе гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту, является отечественный гипертонический стерильный раствор для ингаляций, показанный к применению как при острых, так и при обострении хронических бронхолегочных заболеваний. Препарат доставляется с помощью небулайзера, зарегистрированы формы выпуска, различающиеся концентрациями гипертонического раствора (3–7 %). Такая возможность выбора концентрации препарата позволяет персонализировать добавление к базисной терапии пациентам с разной тяжестью состояния и в разном возрасте [16].

Сочетание ГР с гиалуроновой кислотой позволяет минимизировать неприятные эффекты гипертонического раствора, такие как раздражающий кашель, обусловленный воздействием соли на кашлевые рецепторы верхних дыхательных путей.

В условиях нашего пульмонологического отделения данный препарат широко применяется у детей с хронической патологией органов дыхания, первичной цилиарной дискинезией, с хроническим течением бронхита.

Демонстрируя эффективность комбинированного препарата, включающего гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту, в пульмонологической педиатрической практике, приводим клинические случаи.

Клинический случай 1

Девочка А. 5 лет, из семьи с неотягощенным анамнезом по аллергологической и бронхолегочной патологии. Из анамнеза известно, что с 1,5 года жизни ребенка стали беспокоить эпизоды подъема температуры тела, малопродуктивного кашля, симптомы интоксикации, в связи с чем неоднократно наблюдалась педиатрами по месту жительства, которыми устанавливался диагноз острого обструктивного бронхита и были рекомендованы курсы антибактериальной терапии в сочетании с комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и бронходилататоров пролонгированного действия – данная терапия имела слабо-положительный эффект. В последующем ребенок был консультирован пульмонологом, рекомендовано полноценное обследование, по результатам которого признаков внутриклеточной инфекции не выявлено, иммунограмма в рамках нормальных значений, уровень общего и специфического IgE, а также хлориды пота в норме. Однако обострения бронхита продолжались в прежнем объеме. Ребенок был госпитализирован в стационар Москвы с целью верификации диагноза, где повторно были исключены инфекционные причины заболевания, иммунодефицитные состояния, было заподозрено течение ГЭРБ, инициировано соответствующее терапевтическое лечение. С диагнозом «рецидивирующий обструктивный бронхит» ребенок был выписан. В связи с тем, что терапия ГЭРБ не дала должного эффекта, ребенок был консультирован торакальным хирургом, по результатам обследования данных за наличие рефлюкса получено не было. С этого времени мать ребенка стала отмечать постоянный ха-

рактер жалоб на влажные хрипы, оральную крепитацию, по поводу которых ребенок неоднократно находился на стационарном лечении, где проводился подбор доз ИГКС без должного эффекта в течение 2,5 лет. В феврале 2021 г. девочка была впервые госпитализирована в отделение пульмонологии института Вельтищева, где при физикальном осмотре аускультативно отмечались рассеянные по всем легочным полям средне-пузырчатые хрипы, ребенка беспокоил ежедневный малопродуктивный кашель. По результатам обследования в гемограмме все показатели были в рамках референсных значений, общий и специфический иммуноглобулин в норме, анализ хлоридов пота показал нормальные значения, оценка функции цилиарного эпителия слизистой оболочки нарушений не выявила, по результатам рентгенологического обследования – признаки бронхита, субсегментарный ателектаз средней доли, по данным спирометрии отмечалось выраженное снижение МОС75.

Ребенку была инициирована ингаляционная терапия комбинированным препаратом, включающим гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту (3 %), на фоне чего отмечалась отчетливая положительная динамика, количество хрипов уменьшилось, и на 2-й день ингаляций хрипы уже не выслушивались. Со слов мамы, ребенок впервые за долгие годы выглядел здоровым. С рекомендацией длительной ингаляционной терапии девочка была выписана по месту жительства. В межгоспитальном периоде, со слов мамы, отмечался однократный эпизод обострения бронхита, во время которого проводилась усиленная терапия, а в остальном состоянии оставалось удовлетворительным и контролируемым.

Клинический случай 2

Мальчик М. 5 лет, с диагнозом «врожденный порок развития органов дыхания: первичная цилиарная дискинезия – синдром Картагенера». Мальчик с 9 мес. жизни

наблюдается в нашей клинике. Жалобы на хрипы, кашель, одышку отмечены с первого визита педиатра на дом, в рамках патронажа новорожденных, в связи с чем ребенок был госпитализирован в инфекционную больницу Москвы, где впервые обнаружено обратное расположение внутренних органов, ателектазы S6,8,10 правого легкого, наличие густой гнойной мокроты по результатам бронхоскопии, была рекомендована госпитализация в наше отделение, где по результатам обследования был установлен диагноз первичной цилиарной дискинезии и рекомендована постоянная ингаляционная терапия гипертоническим раствором. Однако из-за жалоб на сухой, раздражающий кашель в последующем проведена коррекция терапии с заменой препарата

на комбинированный препарат, включающий гипертонический раствор и гиалуроновую кислоту (3 %). На фоне данной терапии у ребенка отмечалась положительная динамика со стороны органов дыхания в виде ежедневного отхождения мокроты, что способствовало адекватному выведению патогенной микрофлоры и снижению количества обострений. При контрольном обследовании в декабре 2021 г., по данным компьютерной томографии органов грудной клетки, признаков уплотнения бронхов не отмечалось, по данным бодиплетизмографии, показатели бронхиального сопротивления были в норме. Учитывая хронический характер заболевания и положительную динамику на фоне проводимой терапии, достижение контроля над заболеванием, было

рекомендовано продолжение назначенного лечения с динамическим контролем за состоянием здоровья.

Заключение

Таким образом, на примере данных случаев, когда у детей отмечались жалобы на стойкий малопродуктивный кашель, длительно выслушиваемые хрипы при аускультации, рецидивирующие инфекции органов дыхания, применение гипертонического раствора натрия хлорида в сочетании с гиалуроновой кислотой оказывало благоприятное воздействие, позволившее улучшить не только реологические свойства мокроты, санировать бронхи, снизить признаки воспаления дыхательных путей, но и в целом дыхание и качество жизни пациентов.

Список литературы:

1. Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. В: Царегородцев А.Д., Таболин В.А., Каганов С.Ю. (ред.). Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии. М.: Медпрактика-М; 2002. Mizernitskiy Yu.L. Expectorants and mucolytics in the therapy of bronchopulmonary diseases in children. In: Tsaregorodtsev A.D., Tabolin V.A., Kaganov S.Yu. (ed.). Guidelines for pharmacotherapy in pediatrics and pediatric surgery. Vol. 1. Pharmacotherapy in pediatric pulmonology. Moscow: Medpraktika-M; 2002. (In Russ.)
2. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Кашель и его терапия у детей. М.: Медпрактика-М; 2020. 244 с. Mizernitskiy Yu.L., Melnikova I.M. Cough and its therapy in children. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 244 p. (In Russ.)
3. Мещерякова Н.Н. Влияние сочетания гипертонического раствора и гиалуроновой кислоты на мукоцилиарный клиренс у пациентов с заболеваниями легких. Практическая пульмонология. 2020;(4):48–52. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pulma_4_2020_48.pdf. Mescheryakova N.N. Effect of Combination of Hypertonic Solution and Hyaluronic Acid on Mucociliary Clearance in Patients with Lung Diseases. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2020;(4):48–52. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pulma_4_2020_48.pdf.
4. Петрова Д.В., Рудакова Д.М., Реуцкая Е.М., Петаева Е.М., Соснова О.Л., Михель С.Д. и др. Опыт применения ингаляционного гипертонического раствора с гиалуроновой кислотой у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Практическая пульмонология. 2016;(4):65–69. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf. Petrova D.V., Rudakova D.M., Reutskaya E.M., Petaeva E.M., Sosnova O.L., Michel S.D. et al. The Use of Inhaled Hypertonic Saline and Hyaluronic Acid in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2016;(4):65–69. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_65.pdf.
5. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012;(1):2–5. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2012_02.pdf. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in health and in diseases. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2012;(1):2–5. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_1_2012_02.pdf.
6. Шерман В.Д., Одинаева Н.Д., Черняк А.В. Исследование эффективности и переносимости медицинского изделия Гианеб и 7 % гипертонического раствора NaCl у детей с муковисцидозом. Сибирское медицинское обозрение. 2019;(2):102–106. <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>. Sherman V.D., Odinaeva N.D., Chernyak A.V. Investigation of the efficiency and tolerance of medical product Hyaneb and 7 % hypertensive solution of NaCl in children with cystic fibrosis. *Siberian Medical Review*. 2019;(2):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.20333/2500136-2019-2-102-106>.
7. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233–2247. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0910061>.
8. Kellett F., Redfern J., Niven R.M. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7 %) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med*. 2005;99(1):27–31. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.05.006>.
9. Hsieh C.W., Chen C., Su H.C., Chen K.-H. Exploring the efficacy of using hypertonic saline for nebulizing treatment in children with bronchiolitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pediatr*. 2020;20:434. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02314-3>.



10. Mandelberg A., Amirav I. Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(1):36–40. <https://doi.org/10.1002/ppul.21185>.
11. Каширская Н.Ю., Шерман В.Д., Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Амелина Е.Л. Место гипертонического раствора хлорида натрия в терапии муковисцидоза. *Пульмонология.* 2016;26(5):584–590. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>. Kashirskaya N.Yu., Sherman V.D., Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Amelina E.L. A role of hypertonic saline solution in treatment of cystic fibrosis. *Pulmonologiya.* 2016;26(5):584–590. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-584-590>.
12. Ratjen F. Restoring airway surface liquid in cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):291–293. <https://doi.org/10.1056/NEJMe058293>.
13. Petrigli G., Allegra L. Aerosolised hyaluronic acid prevents exercise-induced bronchoconstriction, suggesting novel hypotheses on the correction of matrix defects in asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):166–171. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.03.002>.
14. Turino G.M., Cantor J.O. Hyaluronan in respiratory injury and repair. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1169–1175. <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-449PP>.
15. Carro Maiz L., Martínez-García M.A. Use of Hyaluronic Acid (HA) in Chronic Airway Diseases. *Cells.* 2020;9(10):2210. <https://doi.org/10.3390/cells9102210>.
16. Камаев А.В., Трусова О.В., Макарова И.В., Коростовцев Д.С. Ингаляционная терапия бронхиальной обструкции у детей: традиционные подходы и новые возможности. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2021;(2):123–128. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200986>. Kamaev A.V., Trusova O.V., Makarova I.V., Korostovtsev D.S. Inhalation therapy for bronchial obstruction in children: traditional approaches and new opportunities. *Consilium Medicum.* 2021;(2):123–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200986>.

Информация об авторах:

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, заведующий отделением хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Новак Андрей Александрович, младший научный сотрудник отделения хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 127412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; drnovakaa@yandex.ru

Шудуева Амина Руслановна, врач-ординатор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2; shuduevadoc@mail.ru

Information about the authors:

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; yulmiz@mail.ru

Andrey A. Novak, Junior Research Fellow of the Department of Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; drnovakaa@yandex.ru

Amina R. Shudueva, Resident Doctor of Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 127412, Russia; shuduevadoc@mail.ru

НОВИНКА! СИРОП ИНГАВИРИН®

БУДЬТЕ ЗДОРОВЫ



Ингавирин®
помогает бороться
с разными вирусами
гриппа и ОРВИ


ПРОИЗВЕДЕНО В ИТАЛИИ


VALENTA

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО
ПРОЧИТАЙТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

Ингавирин® сироп 30 мг/5мл

имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение и профилактика гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, риновирусная инфекция) у взрослых и детей от 3 лет.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

ДЕТИ 3-6 ЛЕТ	ДЕТИ СТАРШЕ 7 ЛЕТ	ВЗРОСЛЫЕ 18+
30 мг (5 мл)	60 мг (10 мл)	90 мг (15 мл)
1 раз в день		
5 дней	5-7 дней	5-7 дней
При выраженных симптомах и наличии сопутствующих заболеваний:		
60 мг (10 мл) 3 дня, 30 мг (5 мл) еще 2 дня	120 мг (20 мл) 3 дня, 60 мг (10 мл) еще 2-4 дня	180 мг (30мл) 3 дня, 90мг (15 мл) 2-4 дня



- Объем 90 мл
- Грушевый вкус
- С мерным шприцем
- Без сахара, красителей, спирта

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 3 лет.

Нежелательные реакции: Редко аллергические реакции

Условия отпуска из аптек: Без рецепта



ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО АКЦИОНЕРНОГО ОБЩЕСТВА
«ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН,
050009, Г. АЛМАТЫ, ПР. АБАЯ, ДОМ 151, ОФ. 1106
ТЕЛ.: +7 (727) 3341551, ASIA@VALENTAPHARM.COM

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
ПРЕПАРАТА ИНГАВИРИН СИРОП:
РК-ЛС-5Nº025162
от 02.09.21г. до 02.09.26 г.

Ингавирин®

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ПРЕФИКС

Международное непатентованное название
Цефпрозил

Наименование лекарственного препарата

Префикс 250 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Показания к применению

- инфекции верхних дыхательных путей: фарингит, тонзиллит, острый средний отит, острый синусит
- инфекции нижних дыхательных путей: бронхит и пневмония
- инфекции кожи и мягких тканей (осложненные и неосложненные), абсцесс, обычно требующий хирургического дренажа
- острые неосложненные инфекции мочевыводящих путей, включая острый цистит

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

ПРЕФИКС показан для приема внутрь независимо от приема пищи. Продолжительность терапии во всех случаях определяется лечащим врачом. Не следует превышать рекомендуемые дозы. Максимально допустимая разовая доза ПРЕФИКС составляет 500 мг, суточная 1000 мг.

Взрослые и подростки старше 13 лет:

- при тонзиллите и фарингите назначают по 500 мг каждые 24 часа;
- при остром синусите – в зависимости от тяжести заболевания по 250 мг или 500 мг каждые 12 часов;
- при инфекциях нижних дыхательных путей – по 500 мг каждые 12 часов;
- при инфекциях кожи и мягких тканей – в зависимости от тяжести заболевания по 250 мг каждые 12 часов или 500 мг каждые 12-24 часа;
- при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей – по 500 мг каждые 24 часа.

Дети (6 месяцев – 12 лет):

- при остром среднем отите рекомендуемая терапевтическая доза составляет 15 мг/кг массы тела* каждые 12 часов.
- при тонзиллите и фарингите рекомендуемая терапевтическая доза составляет 7.5 мг/кг массы тела каждые 12 часов.

возраст годы	вес кг	разовая доза 7.5 мг/кг массы тела		продолжительность лечения
		в пересчете на мерные ложки	в пересчете на мл	
6 мес. – 1 год	7-9	—	—	10 дней **
2-6	11-21	0.5	2.5	
7-9	22-28	0.75	3.75	
10-11	31-35	1	5	
12	41	1.25	6.25	

- при остром синусите рекомендуемая терапевтическая доза составляет 7.5 - 15 мг/кг массы тела каждые 12 часов. Расчет разовой дозы препарата в мерных ложках и миллилитрах смотрите в таблицах, приведенных выше;
- при инфекциях кожи и мягких тканей рекомендуемая терапевтическая доза составляет 20 мг/кг массы тела каждые 24 часа.

возраст годы	вес кг	разовая доза 15 мг/кг массы тела		продолжительность лечения
		в пересчете на мерные ложки	в пересчете на мл	
2-3	11-14	1	5	10 дней
4-6	15-21	1.5	7.5	
7-8	22-26	2	10	
9-10	28-31	2.5	12.5	
11	35	3	15	

Противопоказания

- повышенная чувствительность к цефпрозилу или другим цефалоспорином
- кровотечения и заболевания желудочно-кишечного тракта в анамнезе, в т.ч. неспецифический язвенный колит
- фенилкетонурия (содержит аспартам)
- беременность, период лактации
- детский возраст до 6-ти месяцев

Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования репродукции проводились на кроликах, мышах и крысах с дозами в 0.8 раза, 8.5 раза и 18.5 раза выше максимальной суточной дозы для человека (1000 мг) по сравнению с площадью поверхности тела (мг/м²). Не было доказательств вредного воздействия цефпрозила на плод. Поскольку отсутствуют четкие данные о безопасности применения цефпрозила в адекватных и хорошо контролируемых клинических исследованиях, рекомендуется использовать препарат только в случае, когда предполагаемая польза от терапии для матери превышает потенциальный риск для плода.

Кормление грудью

Менее 0.3% введенной дозы выделяется с грудным молоком. Влияние на грудных детей не известно. Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении цефпрозила кормящим матерям.

Нежелательные реакции

Часто (от ≥ 1/100 до <1/10): диарея, тошнота, колиты (включая псевдомембранозный колит), повышение уровня АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), сыпь, крапивница, лейкопения, эозинофилия, генитальный зуд и вагинит

Редко (от ≥ 1/10 000 до < 1/1 000): рвота и боли в животе, увеличение щелочной фосфатазы и билирубина, холестатическая желтуха, головкружение, повышенная активность, головная боль, нервозность, бессонница, сонливость, спутанность

сознания, увеличение содержания в крови азота мочевины, сывороточного креатинина, анафилаксия, отек Квинке, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лихорадка, реакции по типу сывороточной болезни, апластическая анемия, гемолитическая анемия, панцитопения, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, токсическая нефропатия.

Фармакологические свойства

Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные препараты для системного использования. Бета-лактамы антибактериальные препараты прочие. Цефалоспорины второго поколения. Цефпрозил. Код АТХ J01DC10

Цефпрозил представляет собой полусинтетический цефалоспориновый антибиотик второго поколения. Цефпрозил подавляет синтез мукопептида в бактериальной клеточной стенке. Подавляет синтез бактериальной клеточной стенки путем связывания одного или более пенициллин-связывающих белков, которые в свою очередь ингибируют конечную транспептидацию синтеза пептидогликана в бактериальной клеточной стенке и таким образом ингибирует биосинтез клеточной стенки. В итоге бактерия растворяется в результате продолжающейся активности аутолитических ферментов клеточной стенки (аутолизина и муреин-гидролазы).

Цефпрозил активен *in vitro* в отношении широкого спектра грам-положительных и грам-отрицательных бактерий. Бактерицидное действие цефпрозила – результат подавления синтеза клеточной стенки. Доказана активность цефпрозила в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов как *in vitro*, так и при инфекции: **Аэробные грам-положительные микроорганизмы:** *Staphylococcus aureus** (включая штаммы, продуцируемые β – лактамазу). *Цефпрозил неактивен в отношении метициллин-устойчивых стафилококков.

Аэробные грам-отрицательные микроорганизмы: *Haemophilus influenzae* (включая штаммы, продуцируемые β – лактамазу), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (включая штаммы, продуцируемые β – лактамазу). Цефпрозил неактивен в отношении *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter*, *Morgnella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia*, *Pseudomonas* и *Serratia*, *Bacteroides fragilis*

Фармакокинетические свойства

После приема внутрь всасывается около 95% цефпрозила. Прием цефпрозила одновременно с пищей увеличивает время достижения максимальной плазменной концентрации (Т_{max}) от 0.25 до 0.75 ч, но не влияет на степень всасывания (площадь под кривой) или на максимальную плазменную концентрацию (С_{max}) цефпрозила. Биодоступность цефпрозила не меняется после принятого антагида через 5 минут.

Объем распределения около 0.23 л/кг. Около 36% цефпрозила связывается с белками плазмы и не зависит от концентрации в пределах от 2 мкг/мл до 20 мкг/мл. Данные о накоплении цефпрозила в плазме у пациентов с нормальной функцией почек после многократного приема в дозе до 1000 мг каждые 8 ч в течение 10 дней отсутствуют.

Установившийся объем распределения цефпрозила составляет 0.23 л/кг массы тела взрослого пациента с нормальной функцией почек. У взрослых пациентов с нормальной функцией почек период полураспада в плазме в среднем составляет 1 – 1.4 ч. Почечный клиренс препарата в среднем составляет 1.78 – 2.53 мл/мин на кг массы тела.

Цефпрозил выводится в основном с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Около 54 – 70% однократной дозы препарата выводится из организма в неизменном виде с мочой в течение 24 ч. У взрослых пациентов с нормальной функцией почек, принимающих однократную дозу цефпрозила 250 мг, 500 мг или 1 г, концентрация препарата в моче после первых 4 ч в среднем составляет 700, 1000 и 2900 мкг/мл, соответственно.

У пациентов с нарушениями функции почек удлиняется период полураспада цефпрозила в плазме до 5.2 ч в зависимости от степени почечной дисфункции.

У пациентов с полным отсутствием почечной функции период полураспада цефпрозила в плазме достигает до 5.9 ч. Период полураспада укорачивается во время гемодиализа.

Направления выделения препарата у пациентов с явной почечной недостаточностью не определены.

У пациентов с нарушениями функции печени период полураспада увеличивается до 2ч. Амплитуда изменений не требует корректировки дозы для пациентов данной группы.

В грудном молоке после однократного применения 1 г цефпрозила определяется менее 0.3% принятой дозы.

Срок годности

2 года

Срок хранения после приготовления суспензии 14 дней.

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту



PK-LC-5№019734 от 10.06.2022 бессрочно

PK-LC-5№014200 от 25.01.2018 бессрочно

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz., www.nobel.kz

Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001:2015 от 10.05.18 г.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ! САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ