

Международный научно-практический журнал для семейных врачей и врачей общей практики

РЕЦЕПТ

2022, том 25, № 5

International Scientific–Practical Journal for Family Doctors and General Practitioners

Prescription

2022 Volume 25 Number 5



Сванте Паабо



Шведский биолог и специалист по эволюционной генетике, один из основателей палеогенетики, благодаря кому научное сообщество получило представление о том, что гены вымерших людей влияют на физиологию современного человека. Нобелевская премия 2022 года.

ISSN 1993-4882 (Print)
ISSN 2414-2263 (Online)



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Международный научно-практический журнал для семейных врачей и врачей общей практики

РЕЦЕПТ

recipe.recipe.by

2022, том 25, № 5

Основан в 1998 г.

Журнал зарегистрирован
в Министерстве информации
Республики Беларусь
Регистрационное свидетельство № 1220

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ООО «Искамед», ЗАО «Унифарм»

Адрес редакции:
220049, Минск, ул. Кнорина, 17.
Тел.: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Глушук В.А.
Руководитель службы рекламы
и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Нужин Д.В.

Подписка
в каталоге РУП «Белпочта» (Беларусь)
индивидуальный индекс 74929,
ведомственный индекс 749292

В электронных каталогах «Газеты и журналы»
на сайтах агентств:
74929 – единый индекс в электронных каталогах
Российской Федерации: ООО «Информнаука»,
ЗАО «МК-Периодика», ООО «Прессинформ»;
Молдова: ГП «Пошта Молдовей»;
Литва: АО «Летуос паштас»;
Германия: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;
Латвия: ООО «Подписное агентство PKS»;
Болгария: INDEX

Электронная версия журнала доступна
на сайте recipe.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке elibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске

Журнал выходит 1 раз в 2 месяца.
Цена свободная

Подписано в печать: 01.11.2022
Тираж 1500 экз.
Заказ №

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано
Производственное дочернее унитарное предприятие
«Типография Федерации профсоюзов Беларуси».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№2/18 от 26.11.2013.
пл. Свободы, 23-103, г. Минск.
ЛП №02330/54 от 12.08.2013.

© «Рецепт»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно
только с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2022

© Оформление и дизайн. УП «Профессиональные издания», 2022

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Главный редактор**Гавриленко Лариса Николаевна,**

к.м.н., доц.

Редакционная коллегия

Гринько Д.В.

Давидовская Е.И., к.м.н., доц.

Ефремова И.Н., к.м.н.

Захаренко А.Г., к.м.н., доц.

Карпов И.А., д.м.н., проф.

Кожанова И.Н., доц.

Кучко А.М.

Мартусевич Н.А., доц., проф.

Патюк И.В., к.м.н., доц.

Почкайло А. С., к.м.н., доц.

Сеткина С.Б.

Сушинский В.Э., к.м.н., доц.

Федосеева И.И., к.м.н.

Щавелева М.В., к.м.н., доц.

Шепелькевич А.П., д.м.н., проф.

Якубова Л.В., д. м. н., проф.

Редакционный совет

Агабалаев А.А., к.х.н.

Барановская Т.В., к.м.н., доц.

Василевский И.В., д.м.н., проф.

Воронов Г.Г., доц.

Гурина Н.С., д.б.н., проф.

Жилевич Л.А., к.м.н.

Кевра М.К., д.м.н., проф.

Лихачев С.А., д.м.н., проф.

Лукиянов А.М., д.м.н., проф.

Мараховский Ю.Х., д.м.н., проф., член-корреспондент

Международной Академии Наук Евразии

Митьковская Н.П., д.м.н., проф.

Мохорт Т.В., д.м.н., проф.

Мрочек А.Г., академик НАН Беларуси, д.м.н., проф.

Наджарян А.В., к.м.н., доц.

Пристром А.М., д.м.н., проф.

Романова И.С., к.м.н., доц.

Руммо О.О., член-корр. НАН Беларуси, д.м.н., проф.

Сачек М.М., д.м.н.

Сосонкина В.Ф.

Тябут Т.Д., д.м.н., проф.

Штонда М.В., к.м.н., доц.

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований.

Журнал включен в базы данных Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

RECEPT

PRESCRIPTION

recipe.recipe.by

2022 Volume 25 Number 5

Founded in 1998

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus
Registration certificate № 1220

Founder:
UE "Professional Editions",
LLC "Iskamed", JSC "Unipharm"

Address of the editorial office:

220049, Minsk, Knorin str., 17.
Phone: +375 (17) 322 16 78,
e-mail: recipe@recipe.by

Director Evtushenko L.

Deputy editor-in-chief Glushuk V.

Head of advertising and marketing Koval M.

Technical editor Nuzhyn D.

**Subscription:
Belarus:**

in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 74929,
departmental index – 749292.
Index **74929** in the electronic catalogs
Russian Federation: Informnauka LLC,
MK-Periodica CJSC, Pressinform LLC;
Moldova: Posta Moldovei SE;
Lithuania: Lietuvos pastas JSC;
Germany: Kuschnerov EASTEUROBOOKS;
Latvia: PKS Subscription Agency LLC;
Bulgaria: INDEX

The electronic version of the journal
is available on recipe.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Concerning acquisition of the journal address
to the editorial office in Minsk

The frequency of journal is 1 time in 2 months.
The price is not fixed

Sent for the press 01.11.2022
Circulation is 1500 copies
Order №

Format 70x100 $\frac{1}{16}$, Litho

Printed in printing house

© "Prescription"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible
only with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2022

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ

Editor-in-chief**Larysa N. Gavrilenko,**

PhD (med.), assistant prof.

Editorial board

Fedaseyeva I., Ph.D. (med.)

Grinko D.

Davidovskaya E., PhD (med.), assistant prof.

Zakharenko A., PhD (med.), assistant prof.

Karpov I., Dr.Sci. (med.), prof.

Kozhanova I., assistant prof.

Martusevich N., assistant prof., prof.

Kuchko A.

Pateyuk I., PhD (med.), assistant prof.

Pochkaylo A., PhD (med.), assistant prof.

Sushynski V., PhD (med.), assistant prof.

Schaveleva M., PhD (med.), assistant prof.

Shepelkevich A., Dr.Sci. (med.), prof.

Setkina S.

Yakubova L., Dr.Sci. (med.), prof.

Yefremava I., Ph.D. (med.)

Editorial council

Ahabalaye A., Ph.D.(chem.)

Baranovskaya T., PhD (med.), assistant prof.

Gurina N., Dr.Sci. (biol.), Prof.

Kevra M., Dr.Sci. (med.), Prof.

Likhachev S., Dr.Sci. (med.), Prof.

Lukianov A., Dr.Sci. (med.), Prof.

Marakhovsky Yu., Dr.Sci. (med.), Prof., corresponding member of the International Academy of Sciences of Eurasia

Mitkovskaya N., Dr.Sci. (med.), Prof.

Mokhort T., Dr.Sci. (med.), Prof.

Mrochek A., academician of the NAS of Belarus, Dr.Sci. (med.), Prof.

Najaran A., Ph.D. (med.)

Pristrom A., Dr.Sci. (med.), Prof.

Romanova I., PhD (med.), assistant prof.

Rummo O., corresponding member of the NAS of Belarus, Dr.Sci. (med.), Prof.

Sachek M., Dr.Sci. (med.)

Shtonda M., PhD (med.), assistant prof.

Sosonkina V.,

Tyabut T., Dr.Sci. (med.), Prof.

Vasilevsky I., Dr.Sci. (med.), Prof.

Voronov G., assistant prof.

Zhilevich L., PhD (med.)

Peer-Reviewed Edition

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research.

The journal is included in the databases of Ulrich's Periodicals Directory, CNKI, EBSCO.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author.

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Глубокоуважаемые коллеги!

Осень 2022 года богата на интересные события и факты. Так, в соответствии с календарем Единых дней здоровья в Республике Беларусь в 2022 году проводятся научно-практические конференции, семинары, научные школы и симпозиумы: 10 сентября – Всемирный день предотвращения самоубийств, 19 сентября – Всемирный день безопасности пациентов, 25 сентября – Всемирный день легких, 29 сентября – Всемирный день сердца, 1 октября – Международный день пожилых людей, 7 октября – Всемирный день паллиативной и хосписной помощи, 10 октября – Всемирный день психического здоровья, 12 октября – Всемирный день борьбы с артритом, 14 октября – Республиканский день матери, 16 октября – Международный день здорового питания, 29 октября – Всемирный день борьбы с псориазом.

Кроме того, с 3 по 10 октября проходила Нобелевская неделя. За годы существования Нобелевского комитета премию по медицине вручали 113 раз. 32 раза на нее был номинирован основатель психоанализа Зигмунд Фрейд, однако награду он так и не получил. В 1929 году выдвигать кандидатуру австрийского психолога на премию перестали – эксперты тогда посчитали, что в работах Фрейда нет «доказательной научной базы». А в 2022 году Нобелевскую премию по медицине и физиологии получил основатель палеогенетики – шведский ученый Сванте Паабо. Награду ему присудили за исследование генома вымерших гоминид (предков современного человека) и эволюции человека. Среди главных достижений ученого – секвенирование генома неандертальца, идентификация денисовского человека как отдельного вида и выделение участков генетического кода современного человека, унаследованных от других видов. Это действительно важное для медицины открытие – полученные от денисовцев и неандертальцев гены могут определять устойчивость современного человека к некоторым внешним факторам. Например, известно, что жители Тибета могут жить на большой высоте в условиях низкого содержания кислорода – в атмосфере, где европейцы, к примеру, очень плохо себя чувствуют. И эту устойчивость к гипоксии тибетцы унаследовали именно от денисовцев, которые заселили Тибет еще до *Homo sapiens sapiens*.

За годы существования Нобелевского комитета премию по химии вручали 113 раз. Больше всего наград получила семья Кюри. Мария и Пьер Кюри стали лауреатами премии в 1903 году, сама Мария – в 1911, ее старшая дочь Ирен вместе с мужем Фредериком – в 1935, а муж младшей дочери Генри – в 1965 году. Награду по химии



в 2022 году получили американцы Каролин Бертоцци и Барри Шарплесс, а также датчанин Мортен Мелдал. Нобелевский комитет присудил им премию за создание нового метода сверхбыстрого синтеза молекул.

А наш 5-й выпуск журнала посвящен актуальным проблемам клинической медицины и фармакотерапии социально значимых заболеваний. Опубликованные материалы содержат обобщенный мировой опыт, собственные научные и практические наработки в диагностике, профилактике и лечении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, с ХОБЛ, с саркоидозом органов дыхания, с микобактериозом легких, с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом, с ревматическими заболеваниями и поражениями почек. Кроме того, с этого номера начинает формироваться важная для всех наших читателей рубрика «Безопасность лекарственных препаратов», которую мы готовим совместно со специалистами Центра экспертиз и испытаний в здравоохранении.

Уважаемые коллеги! Желаю вам плодотворной работы, творческого подхода в достижении значительных успехов в области диагностики, профилактики и рациональной фармакотерапии заболеваний.

Л.Н. Гавриленко,
главный редактор
Минск, октябрь 2022



Оригинальные исследования

Турлюк Д.В., Хрыщанович В.Я.,
Алексеев С.А., Кардаш О.Ф.,
Кордзахия Г.Э., Халькин И.А.
Транскраниальная доплерография
в определении степени гипоперфузии
у пациентов с позиционными
нарушениями кровотока
в задней черепной ямке585

Богущ Л.С., Давидовская Е.И.,
Лобанова Н.Н., Печинский Д.Г.,
Стычневский А.И., Суркова Л.К.,
Дюсьмикеева М.И., Стринович А.Л.,
Тарасов О.Н.
Применение гравитационной
терапии в комплексном лечении
пациентов с COVID-19-ассоциированной
пневмонией598

Богущ Л.С., Скрыгина Е.М.,
Давидовская Е.И., Суркова Л.К.,
Дюсьмикеева М.И., Яцкевич Н.В.,
Стринович А.Л., Кривошеева Ж.И.,
Якубеня О.Н.
Опыт применения дифференцированных
схем лечения пациентов
с микобактериозом легких608

Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Гуревич Г.Л.,
Ованнисян А., Данькова А.В., Тышко М.А.,
Скрыгина Е.М.
Предварительные данные
об эффективности и безопасности
9-месячных режимов лечения
пациентов с рифампицин-устойчивым
туберкулезом в Республике Беларусь618

Солодовникова В.В., Скрыгин А.Е.,
Исайкина Я.И., Гуревич Г.Л., Ветушко Д.А.,
Климук Д.А., Дюсьмикеева М.И.,
Печинский Д.Г., Новикова М.А.,
Метелица Л.И., Скрыгина Е.М., Рогова З.И.
Применение аутологических
мезенхимальных стромальных клеток
для лечения пациентов
с лекарственно-устойчивым
туберкулезом легких633

Ветушко Д.А., Скрыгина Е.М.,
Жаворонок С.В., Глинская Т.Н.,
Будник О.А., Дюсьмикеева М.И.
Эффективность противотуберкулезного
лечения лекарственно-устойчивого
туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-
инфекцией и вирусным гепатитом С642

Белявская С.В., Жуковская С.Е.
Оценка подготовки к колоноскопии
и ее переносимости при использовании
комбинации препаратов альверина цитрата
с семитиконом и полиэтиленгликоля652

Терапия

Метельский С.М., Давидовская Е.И.,
Нагорнов И.В., Ермолкевич Р.Ф.,
Богущ Л.С., Рузанов Д.Ю., Воробьева О.И.
Место ингаляционных кортикостероидных
препаратов в комплексной терапии
ХОБЛ с позиций GOLD-2022660

Ищенко О.В.
Антилейкотриеновая стратегия снижения
последствий гипервоспалительной
реакции при COVID-19674

Ниткин Д.М.
Актуальные аспекты рецидивирующей
инфекции мочевых путей686

Безопасность лекарственных препаратов

Кучко А.М., Ефремова И.Н.
Программа предотвращения беременности:
вальпроатсодержащие лекарственные
препараты694

Обзоры. Лекции

Рубан А.П.
Анафилаксия в практике педиатра,
фокус на диагностику702

Богущ Л.С., Давидовская Е.И.,
Кривошеева Ж.И., Мановицкая Н.В.,
Рузанов Д.Ю., Тарасов О.В., Журкин Д.М.,
Дубровский А.С.
Актуальные аспекты фармакотерапии
саркоидоза органов дыхания712

Original Research

Turluk D., Khrishanovich V., Alexeev S., Kardash O., Kordzakhia G., Khalkin I.
Transcranial Dopplerography
in Determining the Degree
of Hypoperfusion in Patients
with Positional Blood Flow Disorders
in the Posterior Cranial Fossa 586

Bohush L., Davidovskaya E., Lobanova N., Pyachinski D., Stychnevskiy A., Surkova L., Dyusmikeyeva M., Strynovich A., Tarasov O.
The Use of Gravity Therapy
in the Complex Treatment
of Patients with COVID-19-Associated
Pneumonia 599

Bohush L., Skrahina A., Davidovskaya E., Surkova L., Dziusmikeyeva M., Yatskevich N., Strynovich A., Krivosheeva Zh., Yakubenya O.
Experience in the Use of Differentiated
Treatment Regimens for Patients
with Nontuberculous Mycobacterial
Lung Disease 609

Yatskevich N., Gurbanova E., Hurevich H., Hovhannesian A., Dankova N., Tyshko M., Skrahina A.
Preliminary Data on the Efficacy
and Safety of 9-month
Treatment Regimes in Patients
with Rifampicin-Resistant Tuberculosis
in the Republic of Belarus 619

Solodovnikova V., Skrahin A., Isaikina Y., Hurevich H., Vetushko D., Klimuk D., Dziusmikeyeva M., Pechinski D., Novikova M., Metelitsa L., Skrahina A., Rohava Z.
Application of Autologous Mesenchymal
Stromal Cells for the Treatment
of Patients with Drug-Resistant
Pulmonary Tuberculosis 634

Vetushko D., Skrahina A., Zhavoronok S., Glinskaya T., Budnik O., Dziusmikeyeva M.
Efficacy of Anti-Tuberculosis Treatment
for Drug Resistant Tuberculosis Combined
with HIV and Virus Hepatitis C 643

Beluavskaja S., Jukovskaja S.
The Assessment of the Bowel
Preparation and Tolerability of Colonoscopy
When Using a Combination of Drags
Alverine Citrate with Simethicone
and Polyethylenglycol 653

Therapy

Metelskiy S., Davidovskaya E., Nagornov I., Yarmolkevich R., Bohuch L., Ruzanov D., Vorobieva O.
The Place of Inhaled Corticosteroid Drugs
in the Complex Therapy of COPD
from the Positions of GOLD-2022 661

Ishchanka A.
An Anti-Leukotriene Strategy to Reduce
the Consequences of a Hyperinflammatory
Response in COVID-19 675

Nitkin D.
Actual Aspects of the Recurrent
Urinary Tract Infection 686

Safety of Medicines

Kuchko A., Yefremava I.
Pregnancy Prevention Programme:
Valproate-Containing Medicines 694

Reviews and Lectures

Hanna P. Ruban
Anaphylaxis in Pediatric Practice,
Focus on Diagnosis 703

Bogush L., Davidovskaya E., Krivosheeva Zh., Manovitskaya N., Ruzanov D., Tarasov O., Zhurkin D., Dubrovsky A.
Topical Aspects of Pharmacotherapy
of Respiratory Sarcoidosis 713



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.004>
УДК 616.13-004.6:616.132.2/5-004.6



Турлюк Д.В.¹, Хрыщанович В.Я.¹, Алексеев С.А.¹, Кардаш О.Ф.¹, Кордзахия Г.Э.²,
Халькин И.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Транскраниальная доплерография в определении степени гипоперфузии у пациентов с позиционными нарушениями кровотока в задней черепной ямке

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Турлюк Д.В., Хрыщанович В.Я., Алексеев С.А., Кардаш О.Ф.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Турлюк Д.В., Кардаш О.Ф., Кордзахия Г.Э., Халькин И.А.

Подана: 29.08.2022

Принята: 30.09.2022

Контакты: hivan4345@gmail.com

Резюме

Введение. Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне (ВББ) встречается в 10–25% случаев всех инфарктов мозга, что реже, чем в каротидном бассейне. При этом неврологические нарушения при вертебробазилярном инфаркте мозга чаще сопровождаются разрушительными последствиями, а некоторые его формы приводят к высокой смертности. Сохраняется высокой частота транзиторных ишемических атак (ТИА) в ВББ, а многие случаи вертебробазилярной недостаточности (ВБН) остаются невыявленными или неправильно диагностированными.

Цель. Изучение резервных возможностей кровотока в задней черепной ямке с помощью различных провокационных проб по данным транскраниальной доплерографии.

Материалы и методы. В исследование включено 114 пациентов с системными и несистемными головокружениями, обследованных в ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии». Обследование и лечение проводились в рамках научно-исследовательского проекта, финансируемого за счет республиканского бюджета Республики Беларусь и одобренного этическим комитетом ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Средний возраст пациентов составил $48,1 \pm 0,8$ года (от 31 до 71 года).

Результаты. У пациентов 3-й группы (с выраженной клиникой ВБН) определяется достоверное снижение систолических показателей кровотока во втором сегменте позвоночных артерий. Также у пациентов 3-й группы RI и PI выше пороговых значений.

Заключение. При оценке кровотока по ПА при ВБН необходимо учитывать факт прироста скоростных показателей в определенных положениях тела и/или шейного отдела позвоночника в норме. Иначе можно трактовать полученные естественные показатели прироста как патологические, что приведет к неправильной оценке взаимосвязи симптомов и объективных показателей УЗДГ.

Ключевые слова: позвоночная артерия, проба де Клейна, вертебробазилярная недостаточность, ультразвуковое исследование, ауторегуляция

Turluk D.¹, Khrishanovich V.¹, Alexeev S.¹, Kardash O.¹, Kordzakhia G.², Khalkin I.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Transcranial Dopplerography in Determining the Degree of Hypoperfusion in Patients with Positional Blood Flow Disorders in the Posterior Cranial Fossa

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing – Turluk D., Khrishanovich V., Alexeev S., Kardash O.; the concept and design of the study, the collection of material, processing, writing the text – Turluk D., Kardash O., Kordzakhia G., Khalkin I.

Submitted: 29.08.2022

Accepted: 30.09.2022

Contacts: hivan4345@gmail.com

Abstract

Introduction. Ischemic stroke in the vertebrobasilar basin (VBB) occurs in 10–25% of cases of all cerebral infarctions, which is less common than in the carotid one. At the same time, neurological disorders in vertebrobasilar cerebral infarction are more often accompanied by devastating consequences, and some of its forms lead to high mortality. The frequency of transient ischemic attacks (TIA) in TIA remains high, and many cases of vertebrobasilar disease remain undiagnosed or misdiagnosed.

Purpose. The study of the reserve possibilities of blood flow in the posterior cranial fossa using various provocative tests according to transcranial Doppler sonography.

Materials and methods. The study included 114 patients with systemic and non-systemic vertigo examined at the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery. Examination and treatment were carried out within the framework of a research project financed from the republican budget of the Republic of Belarus and approved by the ethics committee of the Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology". The mean age of the patients was 48.1 ± 0.8 years (from 31 to 71 years).

Results. In patients of the 3rd group (with a pronounced clinic of VBN), a significant decrease in systolic blood flow parameters in the second segment of the vertebral arteries is determined. Also, in patients of group 3, RI and PI are above threshold values.

Conclusion. When assessing blood flow in the vertebral arteries with VBI, it is necessary to take into account the fact of an increase in speed indicators in certain positions of the body and/or the cervical spine in the norm. Otherwise, the obtained natural growth rates can be interpreted as pathological, which will lead to an incorrect assessment of the relationship between symptoms and objective indicators of ultrasound diagnostics.

Keywords: vertebral artery, De Klein's test, vertebrobasilar insufficiency, ultrasound, autoregulation



■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне (ВББ) встречается в 10–25% случаев всех инфарктов мозга, что реже, чем в каротидном бассейне [1]. При этом неврологические нарушения при вертебробазилярном инфаркте мозга чаще сопровождаются разрушительными последствиями, а некоторые его формы приводят к высокой смертности. Сохраняется высокая частота транзиторных ишемических атак (ТИА) в ВББ (около 70% от общей частоты всех ТИА), а многие случаи вертебробазилярной болезни остаются невыявленными или неправильно диагностированными [2].

В основе патогенеза нарушений кровообращения в ВББ лежат как сосудистые аномалии, так и экстравазальные воздействия на позвоночную артерию (ПА). Такие патологические состояния, как дегенеративные изменения позвоночника, шейный спондилез, воспаление в области шеи, повреждение шейных мышц, опухоли, приводят к сдавлению позвоночной артерии извне. Даже в отсутствие полной компрессии изменение положения головы с минимальным контактом окружающих структур со стенкой ПА стимулирует симпатические нервные волокна и вызывает ее спазм, что приводит к ишемии структур головного мозга в ВББ. Поскольку стенозы и сосудистые аномалии довольно распространены в ВББ, то это дополнительно увеличивает вероятность ишемического инсульта в области мозговых структур заднечерепной ямки [3].

Компенсация кровотока в ВББ через Виллизиев круг может играть значительную роль в качестве коллатеральной системы при нарушениях кровообращения передних отделов головного мозга. Знание анатомо-функциональных особенностей ВББ необходимо для оценки общей целостности церебрального кровообращения [4]. Так, Brunser et al. выявили в вертебробазилярном бассейне много мелких (пиальных) ветвей, соединяющих базилярную артерию со средней (СМА) и передней мозговой артериями (ПМА) [5, 6]. Часто, в силу индивидуальных особенностей этих коллатералей, их бывает недостаточно для компенсации кровотока в задней черепной ямке.

Все это определяет интерес исследователей и клиницистов к вопросам диагностики нарушений кровообращения в ВББ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение резервных возможностей кровотока в задней черепной ямке с помощью различных провокационных проб по данным транскраниальной доплерографии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 114 пациентов с системными и несистемными головокружениями, обследованных в ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии». Обследование и лечение проводились в рамках научно-исследовательского проекта, финансируемого за счет республиканского бюджета Республики Беларусь и одобренного этическим комитетом ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Средний возраст пациентов составил $48,1 \pm 0,8$ года (от 31 до 71 года). Клинические проявления были представлены помимо головокружений синкопальными состояниями, пароксизмальными

расстройствами вегетативных функций, зрительными и кохлеарными нарушениями, цефалгическим синдромом. Кроме того, выявлялись изменение ритма сна и бодрствования, быстрая утомляемость и истощаемость (табл. 1).

Всем пациентам проводилось тестирование по шкале Тинетти и оригинальной шкале (оВБН) для определения степени выраженности симптоматики. 13 пациентов с легкой степенью нарушения равновесия были исключены из исследования [7, 8]. У 18 (1-я группа) лиц выявлена умеренная степень (6–7 баллов по шкале оВБН, 11–20 баллов по шкале Тинетти); у 48 обследованных (2-я группа) диагностирована выраженная степень (8–10 баллов по шкале оВБН, 5–10 баллов по шкале Тинетти); грубые нарушения присутствовали у 35 пациентов (3-я группа) (11–15 баллов (оВБН), менее 5 баллов по шкале Тинетти). Пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту, уровню образования и характеру сопутствующей патологии.

Всем пациентам проводилась доплерография экстра-интракраниальных артерий с функциональными пробами. Ультразвуковое (УЗ) исследование выполнялось на УЗ-аппарате Hewlett Packard 5500 (США) методом триплексного сканирования. При исследовании артерий Виллизиевого круга, основной артерии (ОА) и интракраниального бассейна ПА применялся фазированный датчик 2,0/2,5 мГц, оценка экстракраниальных сегментов каротидных артерий и ПА, подключичной артерии (ПКА) осуществлялась линейным датчиком 5,0/12,0 мГц.

Для изучения ПМА, СМА, задней мозговой артерии (ЗМА), передней соединительной (ПСА) и задней соединительной артерий (ЗСА) применялся темпоральный доступ. Локация ОА и четвертого сегмента ПА осуществлялась через субокципитальное окно.

Таблица 1
Клинические и демографические характеристики оперированных пациентов
Table 1
Clinical and demographic characteristics of surgical patients

Характеристика	Показатель
Возраст, лет	48,1±0,8
Пол, мужчины, n (%)	18 (54,5)
Индекс массы тела, кг/м ²	23,5±1,5
Курильщики, n (%)	3 (9)
Сахарный диабет, n (%)	2 (6)
Периферические вертеброгенные симптомы, %	100
Нистагм, n (%)	28 (84,8)
Артериальная гипертензия, n (%)	6 (18,8)
Посттравматическая энцефалопатия, n (%)	12 (36,6)
Зрительные симптомы, n (%)	26 (78,8)
Головные боли, n (%)	30 (90,1)
Кохлеарные симптомы, %	100
Головокружение, % (в том числе системное, %)	100 (37,7)
Проба Ромберга «+» и/или проба де Клейна «+», %	100
Синкопальные состояния, drop-атаки, %	100
Астенические проявления, n (%)	17 (51,5)



В триплексном режиме анализировали линейную скорость кровотока (ЛСК) в систолу (Vs), диастолу (Vd), интегралы кровотока в систолу (VTIs), диастолу (VTId), общий интеграл (VTI_o), диаметр сосуда (D) с расчетом объемной скорости кровотока (OK), пульсативного (PI) и резистивного (RI) индексов.

Функционирование ЗСА определялось во время пробы с пережатием внутренней сонной артерии (ВСА) ипсилатерально, а исчезновение сигнала от ЗСА при пробе де Клейна.

Оценка функции ПСА осуществлялась при прямой визуализации во время транскраниальной доплерографии (ТКД).

Дилатационный резерв сосудов головного мозга определялся при гиперкапнической пробе и во время фармакологической пробы с дипиридамолом (0,56 мг/кг в течение 4 мин.) при ТКД. Регистрация показателей производилась исходно, в конце и через 10 мин. после окончания инфузии препарата.

Дилатационный резерв (ДР) рассчитывался по формуле:

$$\text{ДР} = (\text{VTI}_{\text{odip}} - \text{VTI}_{\text{obase}}) / \text{VTI}_{\text{obase}} \times 100\%, \quad (1)$$

где VTI_{odip} – интеграл ЛСК по СМА на высоте пробы с дипиридамолом;

VTI_{obase} – интеграл ЛСК по СМА до введения препарата.

Вазомоции при задержке дыхания определялись в виде гиперкапнического индекса (ВНИ) как прирост ЛСК по СМА по отношению к исходному уровню, выражался в процентах:

$$\text{ВНИ} = \text{ЛСК}_{\text{тест}} / \text{ЛСК}_0 \times 100\%, \quad (2)$$

где ЛСК₀ – линейная скорость кровотока по СМА до задержки дыхания;

ЛСК_{тест} – линейная скорость кровотока по СМА после задержки дыхания.

Нейросенсорная вазодилатация ОА определялась в темной комнате с надпороговым раздражителем (стробоскопическая лампа-вспышка 60 Вт с частотой блика 2 раза в секунду, установленная на расстоянии 50 см от глаз обследуемого). Для оценки индекса фотореактивности (ИФР) УЗ-исследование проводилось до, через 1–2 мин. и 5 мин. после окончания стимуляции.

ИФР определялся как прирост ЛСК по ОА по отношению к исходному уровню и выражался в процентах:

$$\text{ИФР} = (\text{ЛСК}_{\text{фс}} - \text{ЛСК}_0) / \text{ЛСК}_0 \times 100\%, \quad (3)$$

где ЛСК₀ – ЛСК по ОА до фотостимуляции;

ЛСК_{фс} – ЛСК по ОА через 1–2 мин. после фотостимуляции.

При пробе де Клейна с УЗ-контролем определялось изменение ЛСК по отношению к исходному уровню в процентном соотношении:

$$\text{ИД} = (\text{ЛСК}_{\text{д}} - \text{ЛСК}_0) / \text{ЛСК}_0 \times 100\%, \quad (4)$$

где ИД – индекс де Клейна;

ЛСК₀ – ЛСК по ОА до поворота головы;

ЛСКд – ЛСК по ОА через 1–2 мин. после поворота головы с запрокидыванием в сторону, вызывающего drop-атаку.

Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft). В связи с малым количеством случаев в группах сравнения мы вычисляли значение статистик W Ансари – Бредли (Ansari – Bradley) и К. Клотца (Klotz), которые являются концептуальными аналогами статистик Вилкоксона и Ван дер Вардена. Для каждой исходной статистики вычисляется нормальная аппроксимация (Z-статистика) и уровень значимости Р нулевой гипотезы об отсутствии различий в разбросе значений двух выборок. Если $p < 0,05$, то нулевая гипотеза может быть принята.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Ультразвуковое исследование экстракраниального бассейна брахиоцефальных артерий (БЦА)

При анализе УЗ-доплерографии каротидных артерий скоростные и интегральные показатели находились в пределах нормальных значений и не различались в группах (табл. 2).

При оценке УЗ-исследования экстракраниальных сегментов ПА определяли односторонние/двусторонние стенозы ПА в V1 >50%, односторонние/двусторонние

Таблица 2
Усредненные показатели кровотока в экстракраниальных сосудах (слева и справа)
Table 2
Average blood flow in extracranial vessels (left and right)

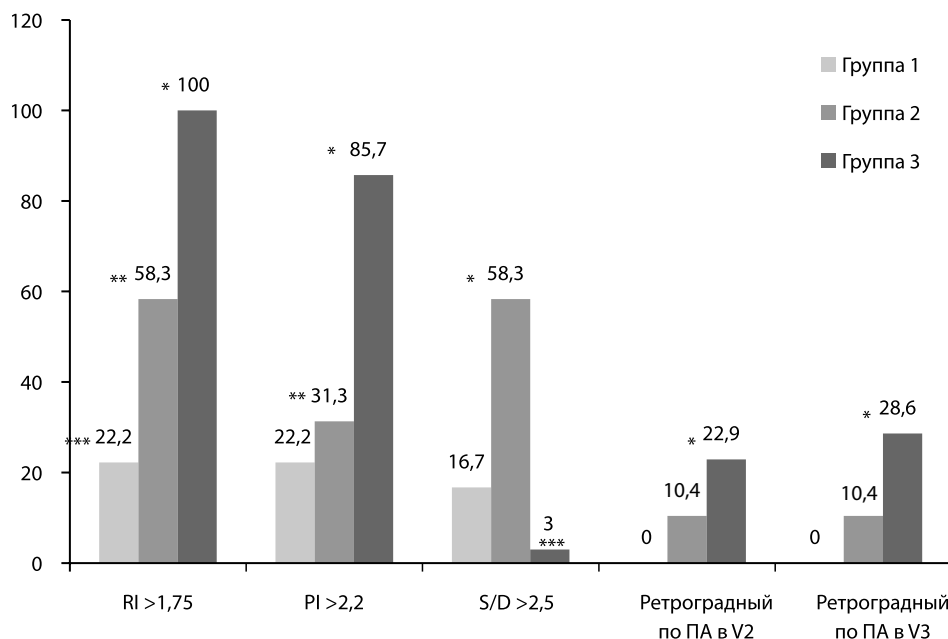
Показатели	1-я группа, n=18	2-я группа, n=48	3-я группа, n=35
Систолическая ЛСК по ОА, см/сек	81,23±0,69	80,43±0,97	80,04±0,64
Систолическая ЛСК по ВСА, см/сек	72,75±0,35	74,58±1,61	73,11±1,41
Систолическая ЛСК по НСА, см/сек	81,29±0,69	80,42±1,68	72,50±0,41
Систолическая ЛСК в V2 сегменте ПА, см/сек	46,30±0,84	40,98±1,49	39,43±0,44*

Примечание: * $p < 0,05$ различия между первой и второй группами.

Таблица 3
УЗДГ-патология ПА в экстракраниальном отделе
Table 3
Ultrasonography pathology of the vertebral arteries in the extracranial region

Показатели	1-я группа, n=18	2-я группа, n=48	3-я группа, n=35
Односторонний стеноз ПА в V1 >50%	16,7%*	2%***	0**
Двусторонний стеноз ПА в V1 >50%	11,1%*	4,2%***	0**
Экстравазальная компрессия ПА в V2 ≥50% (слева + справа)	11,1%*	58,3%***	94,3%**
Гипоплазия одной из ПА (Ø <2,0 мм)	22,2%*	12,5%***	57,1%**
Извитость ПА (слева + справа)	16,7%*	10,4%**	28,6%
Сочетание двух и более показателей	0*	12,5%***	100%**
Наличие хотя бы одного показателя	100%	100%	100%

Примечания: * $p < 0,05$ между первой и третьей группами; ** $p < 0,05$ между второй и третьей группами; *** $p < 0,05$ между первой и второй группами.



Распределение патологических показателей кровотока по ПА в группах

Примечания: * $p < 0,05$ между первой и третьей группами; ** $p < 0,05$ между второй и третьей группами; *** $p < 0,05$ между первой и второй группами.

Pathological parameters of blood flow in the vertebral arteries in groups

гипоплазии ПА, экстравазальную компрессию ПА в V2 со стенозированием $>50\%$, кинкинг ПА в V1/V3 (табл. 3).

У пациентов 1-й группы наблюдалось достоверно меньше случаев гипоплазии ПА, экстравазальной компрессии в V2, а также кинкинга ПА. При этом гемодинамически значимый стеноз V1 выявлен у них в значительно большем количестве случаев. У всех пациентов 3-й группы встречалось два и более патологических ультразвуковых параметра.

Показательным является повышение S/D (систола-диастолического) соотношения более чем в 2,5–3 раза, RI – более 1,75 у. е. и PI – более 2,2 у. е. по ПА в V2–V3 сегментах в 3-й группе (см. рисунок).

Высокий сосудистый тонус в данной группе пациентов может быть причиной активации симпатической *vaza nervorum*, вызванной экстравазальным воздействием на стенку ПА.

Ультразвуковое исследование кровоснабжения задней черепной ямки

При проведении ТКД в покое асимметрия ЛСК по 4-му сегменту ПА более 25% выявлена у трети (34,6%) обследованных и наблюдалась у пациентов с гипоплазией

Таблица 4
ЛСК (Vs, см/сек) по сосудам вертебробазилярной артериальной системы в покое
Table 4
Linear blood flow velocity (Vs, cm/sec) through the vessels of the vertebrobasilar arterial system at rest

Группа	Артериальный сегмент		
	ОА	Ипсилатеральная ПА, 4-й сегмент	Контрлатеральная ПА, 4-й сегмент
1	54,37±0,42	48,53±5,45	46,4±4,56
2	50,00±1,42	38,33±4,91	39,17±3,34
3	47,90±0,94	34,50±0,89**	37,25±0,37*

Примечания: * p<0,05 между первой и третьей группами; ** p<0,05 между первой и второй группами.

и/или извитостью экстракраниальных сегментов во 2-й и 3-й группах с достоверным снижением ЛСК по ПА в 3-й группе по сравнению с 1-й (табл. 4).
В то же время кровотоков по ОА не различался между группами.

Ультразвуковое исследование артерий Виллизиевого круга

При УЗ-оценке магистральных артерий (МАГ) Виллизиевого круга средние скоростные и интегральные показатели ПМА и СМА находились в пределах нормальных значений во всех группах, однако в 3-й группе снижение ЛСК по одной из МАГ регистрировалось чаще (24,2%) (табл. 5).
Во 2-й группе асимметрия кровотока отмечалась только по ЗМА в 14% случаев без достоверного снижения средней ЛСК, тогда как в 3-й группе ЛСК по ЗМА по сравнению с первой была значимо снижена.
Свидетельством снижения компенсаторных возможностей мозгового кровотока является значимое (более 20%) снижение ЛСК по ОА с увеличением RI и PI у 22% пациентов 1-й группы, у 86% 2-й группы и у всех пациентов 3-й группы. При этом снижение ЛСК в 3-й группе превысило 40% от исходного показателя у 33 из 35 лиц (табл. 6).

Таблица 5
Показатели систолической ЛСК в интракраниальных сосудах в покое
Table 5
Systolic linear blood flow velocity indicators in intracranial vessels at rest

Показатели кровотока	1-я группа, n=18	2-я группа, n=48	3-я группа, n=35
Систолическая ЛСК по СМА, см/сек (ипсилатерально/контрлатерально)	86,50±0,76/83,20±0,28	81,52±2,74/82,12±0,13	83,40±0,68/83,20±0,34
Систолическая ЛСК по ПМА, см/сек (ипсилатерально/контрлатерально)	86,91±0,39/85,15±0,32	85,87±1,64/85,120±0,41	80,11±0,68/81,11±0,58
Систолическая ЛСК по ЗМА, см/сек (ипсилатерально/контрлатерально)	58,75±0,27/56,18±3,71	56,18±3,71/56,18±3,71	48,22±0,48*/46,17±0,18*

Примечание: * достоверность различий между первой и третьей группами p<0,05.



Таблица 6
Результаты ТКД с функциональными пробами
Table 6
Transcranial dopplerography results with functional tests

Вид функциональной пробы	1-я группа, n=18	2-я группа, n=48	3-я группа, n=35
Индекс де Клейна (ИД), %	-17,3±5,4	-21,4±4,2	-39,3±3,4*
Выпадение сигнала от ЗСА при пробе де Клейна или ее изначальное отсутствие	22,2%	58,3%	91,4%*
Гиперкапнический индекс (ВНИ), %	36,4±6,2	32,3±2,8	19,5±3,4*
Дилатационный резерв (ДР), %	18,5±4,2	12,2±2,1	5,3±4,5*
Индекс фотореактивности (ИФР), %	33,2±5,4	20,3±4,7	17,3±2,2*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей первой и третьей групп.

Кроме того, при пробе де Клейна у 12 пациентов (34,3%) 3-й группы и у 3 лиц (6,3%) 2-й группы мы наблюдали превышение ЛСК по ПМА над ЛСК по СМА с повышением пульсативных индексов артерий, что может быть объяснено рефлекторной вазоспастической реакцией.

Индекс фотореактивности был достоверно ниже в 3-й группе (менее 20%, а у 5 пациентов принимал отрицательные значения). Тогда как в 1-й группе наблюдалось увеличение ЛСК и объемной скорости кровотока в среднем на $33,2 \pm 5,4\%$.

У 7 пациентов 3-й группы ЗСА не лоцировались на ТКД. Компрессионная проба выявила функциональное прерывание целостности Виллизиевого круга у 25 пациентов 3-й группы. По данному показателю определены статистически достоверные отличия между пациентами первой и третьей групп (табл. 6).

ВНИ не был изменен у 5 пациентов 1-й группы, тогда как во 2-й и 3-й группах отмечалось снижение индекса цереброваскулярной реактивности по сравнению с нормальными величинами. При этом снижение реакции интракраниального сосудистого русла на гиперкапнию в третьей группе было значимо ($p < 0,05$) меньше такового в первой.

В третьей группе также оказался нарушенным второй этап регуляции мозгового кровотока, осуществляющийся пияльными артериями. Так, при проведении вазодилатационной пробы с дипиридамолом нами не выявлено достаточного дилатационного резерва у пациентов третьей группы (табл. 3). В меньшей степени снижение резерва диагностировано у пациентов 1-й и 2-й групп, что прямо коррелирует с клиническими проявлениями и отражает нарушение сосудистого механизма регуляции внутримозгового кровообращения.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Положение пациента при ультразвуковом исследовании ПА и ОА не рассматривается в литературе как дифференцирующий фактор для оценки состояния кровотока. Тем не менее его нельзя не учитывать при проведении исследований в ВББ.

Положение сидя при УЗДГ ПА, а также лежа на спине – это стандартные позы для проведения тестирования вертебробазилярной недостаточности в клинической практике. При УЗ-исследовании пациента в про-позиции может быть обеспечен наиболее свободный доступ к V3 и V4 сегментам ПА, но это не самое удобное

положение для большинства пожилых людей. В положении на спине можно обеспечить прямой доступ к V2, но не получится беспрепятственно оценить V3 или V4 сегменты, особенно в нейтральном положении шейного отдела позвоночника. Нами не было обнаружено значительной разницы между качеством визуализации ПА в двух положениях (сидя и лежа на спине). К такому же выводу пришли авторы метаанализа по ультразвуковой оценке ВББ. Однако более высокие скорости кровотока, зарегистрированные в положении лежа на спине в сравнении с положением сидя, а также при нейтральном положении шейного отдела позвоночника в сравнении с контралатеральным вращением, указывают на то, что выбор положения, используемого для измерения объектов, может значительно влиять на показатели результатов (т. е. на кровоток по ПА). Эти различия трудно объяснить с точки зрения современной теории гемодинамики, особенно в группе здоровых молодых людей.

В упомянутом выше обзоре анализировались параметры кровотока по ПА в разных ситуациях. При УЗ-исследовании ПА в V1–V4 сегментах измерялись в двух положениях: V4 в положении сидя и V2 в положении лежа на спине. Оказалось, что положение пациента влияло не только на «ультразвуковое окно» и точность исследования, но и на параметры кровотока. Возможность того, что различные части VA имеют разную скорость кровотока в норме, является предметом для обсуждения в литературе [9].

В подавляющем большинстве эти изменения были связаны с контралатеральным вращением шеи независимо от того, обследовались ли здоровые люди или пациенты.

Сравнивая значения кровотока по ПА в нейтральном положении с контралатеральным вращением шейного отдела позвоночника, авторы подчеркивают, что именно поворот шейного отдела в определенную сторону приводит к увеличению скорости кровотока по ПА на противоположной стороне. Объяснение этому может быть в том, что кровоток в ПА, вероятно, будет снижен из-за сил деформации при сжатии или растяжении остеофитами в поперечных отростках позвонков, между атлантом и осью позвонков или непосредственно в атланте [10–13].

Таким образом, при оценке кровотока по ПА при ВБН необходимо учитывать факт прироста скоростных показателей в определенных положениях тела и/или шейного отдела позвоночника в норме. Иначе можно трактовать полученные естественные показатели прироста как патологические, что приведет к неправильной оценке взаимосвязи симптомов и объективных показателей УЗДГ.

В данной работе нами сравнивались показатели кровотока по ПА и ОА в группах пациентов с разностепенной ВБН. Сравнение показателей позволяет не акцентировать внимание на абсолютных цифрах, а выявить различия по тому или иному критерию в группах, отличающихся по определенному клиническому признаку. Определение статистически достоверных различий скоростных показателей у пациентов третьей группы по сравнению с первой позволило нам предположить наличие взаимосвязи клинических проявлений ВБН с изменениями кровотока по артериям ВББ (табл. 4, 5). Остается вопрос: являются ли изменения кровотока по ПА и ОА причиной клинических проявлений ВБН, или это всего лишь рефлекторная реакция в ответ на механический раздражитель, не влияющая на функцию мозга?

Известно, что благодаря сосудистой регуляции происходит прирост кровотока в задней черепной ямке при различных физиологических стимулах. Повышение



уровня углекислого газа в крови, зрительная фотостимуляция височных отделов ГМ, изменение положения шейного отдела позвоночника стимулируют приток крови к ГМ в норме. При нарушении механизмов саморегуляции компенсации кровотока не происходит. Клинически данный процесс проявляется симптомами ВБН (головокружение, зрительные, слуховые нарушения). В нашей работе мы использовали наиболее распространенные провокационные пробы (табл. 6) для выявления недостаточности кровоснабжения мозга при нагрузке. Достоверно были выявлены отличия между показателями прироста (его отсутствия) кровотока у пациентов с тяжелой ВБН по сравнению с пациентами с легкостепенной ВБН. Приведенные показатели свидетельствуют о несостоятельности компенсации по ПА и ОА в группе с тяжелой ВБН.

Кроме процессов ауторегуляции потоков по ПА и ОА, существуют интракраниальные механизмы перераспределения кровотока в проекцию зоны гипоперфузии. Компенсаторные механизмы Виллизиевого круга успешно срабатывают при медленно протекающих окклюзионных процессах, как наружных, так и внутренних. Парадоксальность ситуации в том, что постепенно формирующаяся окклюзия ПА, вызванная опухолевым процессом или атеросклеротической бляшкой, не вызывает симптомов ВБН. Более того, при окклюзии первого сегмента подключичной артерии с формированием Steal-синдрома по ПА не наблюдается тяжелых клинических проявлений ВБН, и это несмотря на ретроградный кровоток по ПА, обеспечивающий кровоснабжение соответствующей верхней конечности [14]. Среди хирургов, оперирующих патологические процессы в области шеи, сложилось мнение о том, что можно безопасно «пожертвовать» ПА при необходимости лечить другую патологию [15]. И наоборот, острая диссекция ПА и/или эмболия приводят к фатальным последствиям и/или инвалидизации за счет вовлечения в процесс ядер мозга и ствола из-за отсутствия времени «подготовки» мозга к ишемии [16]. Невозможность компенсации кровотока в задней черепной ямке при резком прекращении кровообращения по ПА обусловлена часто встречающимися особенностями артериальной анатомии в этой зоне. Более 15% людей в популяции имеют гипоплазированную ПА, не позволяющую быстро реагировать на снижение кровотока в контралатеральной стороне [17, 18]. Примерно у такого же количества людей не замкнут Виллизиев круг по причине врожденного отсутствия или гипоплазии задних соединительных артерий [19]. Этот фактор препятствует перераспределению кровотока между каротидным и базилярным бассейнами в острых ситуациях. В случае же постепенного уменьшения кровотока по ПА запускаются механизмы неангио- и васкулогенеза. Это способствует увеличению диаметра гипоплазированных ЗСА и формированию дополнительных коллатеральных путей [20].

В связи с вышеизложенным, в нашей работе мы исследовали состояние Виллизиевого круга у всех пациентов с ВБН как в покое, так и при провокационных пробах (табл. 5, 6). Кроме достоверного снижения перфузионных характеристик по ЗМА в группе с высокостепенной ВБН мы наблюдали явление «функциональной разомкнутости» Виллизиевого круга, когда при провокационных пробах пропадал ультразвуковой сигнал от ЗСА, основного пути компенсации из каротидного бассейна.

Прерывистое воздействие на позвоночную артерию различных структур (костная ткань, мембраны, элементы межпозвоночного диска) приводит либо к временному прекращению кровотока по ПА, либо к значительному снижению его объема, сопровождающемуся симптомами ВБН. При этом не обязательно полное пережатие

ПА в зоне контакта. Достаточно спровоцировать вазоспазм ПА, который рефлекторно распространяется на все ветви основной артерии, особенно ЗСА, приводя к функциональному размыканию Виллизиевого круга [21]. В результате мы имеем пациента с позиционными drop-атаками, без перспективы компенсации. Нормализация просвета ПА после спазма с последующим восстановлением кровообращения в ВББ не приводит к формированию коллатералей и/или неоангиогенезу, т. к. не запущены длительно протекающие молекулярные механизмы стимуляции роста сосудистого русла.

В связи с вышеизложенным помощь пациентам с позиционными нарушениями кровотока в ВББ крайне затруднена.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ВБН снижены скоростные характеристики кровотока по ПА в V2–V4 сегментах.
2. Экстравазальная компрессия позвоночных артерий имеет основополагающее значение в развитии симптомов ВБН.
3. У пациентов с ВБН в большинстве случаев отсутствуют ЗСА или они гипоплазированы.
4. Функциональная разомкнутость Виллизиевого круга – феномен прерывания кровотока по ЗСА при пробе де Клейна, препятствует ауторегуляции кровотока в ГМ.
5. У пациентов с высокостепенной ВБН не происходит усиления кровотока по ПА при гиперкапнической пробе и пробе с фотосенсибилизацией, а также у них снижен дилатационный резерв.
6. Повышение S/D (систола-диастолического) соотношения более чем в 2,5–3 раза, RI более 1,75 у. е. и PI более 2,2 у. е. по ПА в V2–V3 сегментах коррелирует с тяжестью клинических проявлений ВБН.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brandt T., Steinke W., Thie A. Posterior cerebral artery territory infarcts: clinical features, infarct topography, causes and outcome. Multicenter results and a review of the literature. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(3):170–82. doi: 10.1159/000016053
2. Sean I., Louis R., Caplan L.R. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2618–26. doi: 10.1056/NEJMra041544
3. Thierfelder K.M., Baumann A.B., Sommer W.H. Vertebral artery hypoplasia: frequency and effect on cerebellar blood flow characteristics. *Stroke.* 2014;45(5):1363–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004188
4. Büdingen H., Staudacher T., Büdingen H.J. Ultrasound diagnostics of the vertebrobasilar system. *Front Neurol Neurosci.* 2006;21:57–69. doi: 10.1159/000092385
5. Brunser A.M., Lavados P.M., Hoppe A. Transcranial Doppler as a predictor of ischemic events in carotid artery dissection. *J Neuroimaging.* 2017;27(2):232–6. doi: 10.1111/jon.12379
6. Zhou W., Lu M., Li J. Functional posterior communicating artery of patients with posterior circulation ischemia using phase contrast magnetic resonance angiography. *Exp Ther Med.* 2019;17(1):337–43. doi: 10.3892/etm.2018.6897
7. Tinetti M.E., Williams T.F., Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med.* 1986;80(3):429–34. doi: 10.1016/0002-9343(86)90717-5
8. Yanushko V.A., Turlyuk D.V., Kardash O.F. *Algorithm for selection of patients with insufficiency blood circulations in the vertebrobasilar system for reconstructive surgery on vertebrate arteries. Instructions for use.* Ministry of health care the Republic of Belarus. Minsk. 2012.
9. Mitchell J. Vertebral artery blood flow velocity changes associated with cervical spine rotation: A Meta-Analysis of the Evidence with implications for Professional Practice. *J Man Manip Ther.* 2009;17(1):46–57. doi: 10.1179/106698109790818160
10. Ozdemir H., Cihangiroglu M., Berilgen S. Effects of cervical rotation on hemodynamics in vertebral arteries. *J Diagnostic Med Sonography.* 2005;21:384–91. doi: 10.1177/8756479305278982
11. Mitchell J. Doppler insonation of vertebral artery blood flow changes associated with cervical spine rotation: Implications for manual therapists. *Physiother Theory Pract.* 2007;23(6):303–13. doi: 10.1080/09593980701593771
12. Mitchell J. Changes in vertebral artery blood flow following rotation of the cervical spine. *J Manipulative Physiol Ther.* 2003;26(6):347–51. doi: 10.1016/S0161-4754(03)00074-5



13. Haynes M., Milne N. Color duplex sonographic findings in human vertebral arteries during cervical rotation. *J Clin Ultrasound*. 2001;29(1):14–24. doi: 10.1002/1097-0096(200101)29:1<14::aid-jcu3>3.0.co;2-h
14. Osiro S., Zurada A., Gielecki J. A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation. *Med Sci Monit*. 2012;18(5):RA57–63. doi: 10.12659/msm.882721
15. Khansuheb M.Z., Kouznetsov E., Manchak M. Vertebral artery sacrifice: novel strategy in treatment of vertebral artery loop. *World Neurosurg*. 2020;134:280–3. doi: 10.1016/j.wneu.2019.10.068
16. Carney A.L., Anderson E.M. Diagnosis and treatment of brain ischemia. *Adv Neurol*. 1981;30:424. doi: org/10.1002/ana.410130423
17. Yancy H., Lee-Iannotti J.K., Schwedt T.J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache*. 2013;53(3):570–6. doi: 10.1111/head.12040
18. Hashemi S.M., Mahmoodi R., Amirjamshidi A. Variations in the anatomy of the Willis' circle: a 3-year cross-sectional study from Iran (2006–2009). Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? Result of an anatomical study and review of literature. *Surg Neurol Int*. 2013;4:65. doi: 10.4103/2152-7806.112185
19. Peterson C., Phillips L., Linden A. Vertebral artery hypoplasia: prevalence and reliability of identifying and grading its severity on magnetic resonance imaging scans. *J Manipulative Physiol Ther*. 2010;33(3):207–11. doi: 10.1016/j.jmpt.2010.01.012
20. Compter A., Hoeven E.J., Worp H.B. Vertebral artery stenosis in the basilar artery international cooperation study (BASICS): prevalence and outcome. *J Neurol*. 2015;262(2):410–7. doi: 10.1007/s00415-014-7583-5
21. Soustiel J.F., Bruk B., Shik B. Transcranial Doppler in vertebrobasilar vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1998;43(2):282–91. doi: 10.1097/00006123-199808000-00061



Богуш Л.С., Давидовская Е.И., Лобанова Н.Н., Печинский Д.Г., Стычневский А.И.,
Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И., Стринович А.Л., Тарасов О.Н.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Применение гравитационной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Богуш Л.С.; концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Давидовская Е.И.; сбор материала – Лобанова Н.Н., Печинский Д.Г., Стычневский А.И., Тарасов О.Н.; сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Суркова Л.К., Дюсьмикеева М.И.; сбор материала, обработка материала – Стринович А.Л.

Подана: 18.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Статья посвящена результатам клинического исследования применения гравитационной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Материал содержит результаты собственных наблюдений патоморфологических изменений ткани легкого при COVID-19-ассоциированной пневмонии. Обсуждаются возможности лечения пациентов с данной патологией и значение немедикаментозных методов лечения. В статье сделан акцент на значении нового физиотерапевтического метода – гравитационной терапии – как эффективно-го метода, улучшающего микроциркуляцию тканей при различных заболеваниях. Центральное место занимает информация о проведенном в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии в 2022 году клиническом исследовании, целью которого явилась оценка клинической эффективности метода «Гравитационная терапия» при комплексном лечении пациентов с пневмонией, развившейся на фоне инфекции COVID-19. Для реализации поставленной цели использовалось медицинское изделие «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента». Объектом исследования являлись 30 пациентов с COVID-19-пневмонией, а предметом – показатели уровня сатурации, кислотно-основного состояния артериальной крови, степени дыхательной недостаточности, частоты дыхания в минуту в покое, частоты сердечных сокращений в минуту в покое; уровень артериального давления, количество баллов по шкале качества жизни SF-36. Статья содержит информацию о характеристике исследуемого медицинского изделия, технику и методику проведения процедуры гравитационной терапии. Приведены результаты сравнительного анализа динамики показателей внутри основной и контрольной групп, а также результаты сравнения показателей между группами. На основании полученных данных показана клиническая эффективность гравитационной терапии в части применения медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ОАО "ЭКЗОН"

EKZON

Ацецезон 600

При кашле и простудных заболеваниях

Acetylcystein

с 12 лет

с 6 лет при
МУКОВИСЦИДОЗЕ

1 РАЗ В СУТКИ

БЕЗ РЕЦЕПТА



Порошок для приготовления раствора для применения внутрь
СОБЛЮДАТЬ ОСТОРОЖНОСТЬ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ. ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.

РЕКЛАМА. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ОЗНАКОМТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ
ЧАСТЬ 1

Минск
«Профессиональные издания»
2020



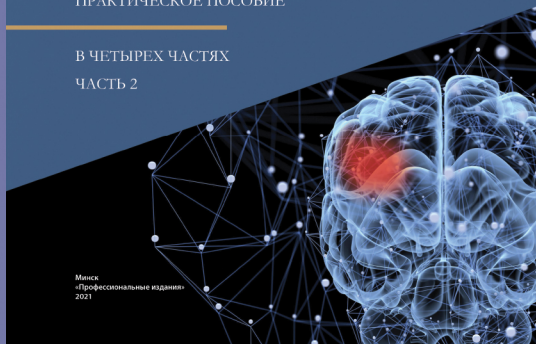
ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ
ЧАСТЬ 2

Минск
«Профессиональные издания»
2021



ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ
ЧАСТЬ 3

Минск
«Профессиональные издания»
2021



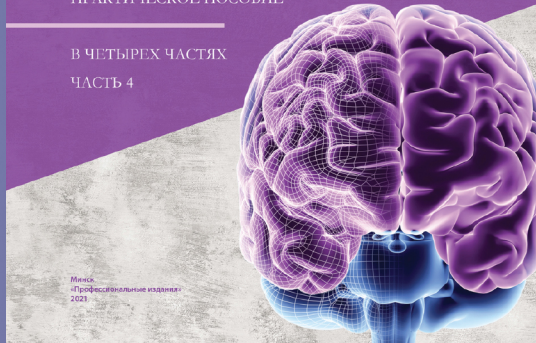
ИНСУЛЬТ:

ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА,
ЛЕЧЕНИЕ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

В ЧЕТЫРЕХ ЧАСТЯХ
ЧАСТЬ 4

Минск
«Профессиональные издания»
2021



В практическом пособии изложены современные сведения, касающиеся вопросов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации острого нарушения мозгового кровообращения – инсульта.

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО
на **RECIPE.BY**





воздействия на пациента» как дополнительного к лекарственной терапии метода лечения пациентов с COVID-19-пневмонией.

Ключевые слова: гравитационная терапия, COVID-19-ассоциированная пневмония, сатурация, кислотно-основное состояние артериальной крови, насыщение кислородом артериальной крови, парциальное давление кислорода, парциальное давление углекислого газа, кислотность крови, избыток оснований, опросник качества жизни SF-36

Bohush L., Davidovskaya E., Lobanova N., Pyachinski D., Stychnevskiy A., Surkova L., Dyusmikeeva M., Strynovich A., Tarasov O.
Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthiology,
Minsk, Belarus

The Use of Gravity Therapy in the Complex Treatment of Patients with COVID-19-Associated Pneumonia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, text writing, editing – Bohush L.; research concept and design, text writing, editing – Davidovskaya E.; material collection – Lobanova N., Pyachinski D., Stychnevskiy A., Tarasov O.; material collection, processing, text writing, editing – Surkova L., Dyusmikeeva M.; collection of material, processing of material – Strynovich A.

Submitted: 18.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the results of a clinical study of the use of gravity therapy in the complex treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia. The material contains the results of our own observations of pathomorphological changes in lung tissue in COVID-19-associated pneumonia, discusses the possibilities of treating patients with this pathology and the importance of non-drug treatment methods. The article focuses on the importance of a new physiotherapeutic method – gravity therapy as an effective method that improves tissue microcirculation in various diseases. The central place in the article is occupied by information about a clinical study conducted at the Republican Scientific and Practical Center pulmonology and phthiology in 2022, the purpose of which was to evaluate the clinical effectiveness of the "Gravity Therapy" method in the complex treatment of patients with pneumonia that developed against the background of COVID-19 infection. To achieve this goal, a medical device "Inversion table for therapeutic effects on the patient" was used. The object of the study was 30 patients with COVID-19 pneumonia, and the subject of the study was indicators of saturation level, acid-base state of arterial blood, degree of respiratory failure, respiratory rate per minute at rest, heart rate per minute at rest; blood pressure level, the number of points on the SF-36 quality of life scale. The article contains information about the characteristics of the medical device under study, the technique and methodology of the gravity therapy procedure. The results of a comparative analysis of the dynamics of indicators within the main and control groups, as well as the results of comparing indicators between groups

are presented. Based on the data obtained, the clinical effectiveness of gravity therapy is shown in terms of the use of the medical device "Inversion table for therapeutic effects on the patient" as an additional method of treatment with COVID-19 pneumonia to drug therapy.

Keywords: gravity therapy, COVID-19-associated pneumonia, saturation, acid-base state of arterial blood, oxygen saturation of arterial blood, partial pressure of oxygen, partial pressure of carbon dioxide, blood acidity, excess bases, quality of life questionnaire SF-36

■ ВВЕДЕНИЕ

Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией (COVID-19-пневмония), – особый вид поражения легких, который более точно отражает термин «пневмонит». Пневмонит подразумевает под собой вовлечение в патологический процесс интерстициальной ткани легких, альвеолярных стенок и сосудов. В этом случае воспаление развивается во всех структурах легких, участвующих в газообмене, что препятствует нормальному насыщению крови кислородом.

Как показывает практика, COVID-19-пневмонии развиваются примерно в 20% случаев заболевания инфекцией COVID-19, из них от 2 до 10% случаев могут протекать тяжело. Длительность течения и последствия болезни зависят от многих факторов: объема поражения легких, сопутствующих заболеваний, своевременности обращения за медицинской помощью, соблюдения рекомендаций по лечению, возможности развития осложнений и др.

Согласно результатам собственных наблюдений при рентгенологическом исследовании (компьютерная томография высокого разрешения) для пациентов с COVID-пневмонией чаще всего характерно двустороннее поражение легких с полисегментарной инфильтрацией, наличием уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и «консолидации». При патоморфологическом исследовании картина в легких характеризуется признаками поражения микроциркуляторного русла с резким полнокровием капилляров межальвеолярных перегородок и всех сосудов легкого со сладжем эритроцитов, гемостазом и свежими фибриновыми тромбами в мелких сосудах. Лимфоидноклеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок разной степени выраженности носит диффузный характер с накоплением альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, клеток альвеолярного эпителия, большей частью некротизированных, лимфоцитов, плазмочитов, эритроцитов в просвете альвеол. В части альвеол определяется накопление отечной жидкости, интраальвеолярные гиалиновые мембраны, характерны выраженный интерстициальный отек, отек и инфильтрация стенок сосудов с наличием периваскулярной и перибронхиальной лимфоидной инфильтрации. У пациентов с COVID-19-пневмонией определяются вентиляционные нарушения с чередованием участков дистелектаза, ателектатической индурации с неравномерно выраженными эмфизематозно расширенными альвеолами, присутствуют диапедез эритроцитов в просвет альвеол и участки геморрагий [1].

Подходы к лечению COVID-19 формируются и меняются по мере появления информации о течении инфекции, понимания механизмов ее развития и возможных последствий на основании анализа большого количества международных публикаций и результатов исследований, накапливающегося клинического опыта.



К сожалению, приходится констатировать, что спустя два года от начала пандемии в арсенале применяемых лекарственных средств этиотропной терапии с доказанной эффективностью по-прежнему нет. Таким образом, поиск эффективных методов лечения пациентов с COVID-19-пневмонией является актуальным и продолжается по сей день.

Важное место в лечении пациентов с COVID-19-пневмонией занимают немедикаментозные методы (например, прон-позиция) и такие реабилитационные мероприятия, как дыхательная гимнастика, лечебный массаж, физиотерапевтические процедуры, позволяющие улучшить газообмен в пораженных тканях легкого. Практика показывает, что начинать реабилитационные мероприятия у пациентов с COVID-19-пневмонией можно сразу после купирования острого воспалительного процесса – нормализации температуры тела, улучшения или нормализации лабораторных показателей – и при отсутствии признаков декомпенсации сопутствующих заболеваний [3, 4].

Гравитационная терапия (ГТ) относится к числу новых физиотерапевтических средств, что основаны на воздействии силы гравитации на организм при различном положении тела относительно вектора действия данной силы. Особое значение метод приобрел в улучшении микроциркуляции крови. Результатом воздействия ГТ являются увеличение амплитуды вазомоций, уменьшение параваскулярного отека, увеличение объемной скорости микрокровотока, уменьшение веноулярного застоя, что подтверждено данными лазерной доплеровской флоуметрии, склеральной биомикроскопии и капилляроскопии [2].

В клинике Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ) в 2022 году проведено исследование, целью которого явилась оценка клинической эффективности метода «Гравитационная терапия» при комплексном лечении пациентов с пневмонией, развившейся на фоне инфекции COVID-19. Для реализации метода ГТ использовалось медицинское изделие «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента».

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 30 пациентов с COVID-19-пневмонией, госпитализированные в пульмонологическое отделение РНПЦ. Из общего количества пациентов выделены 2 группы по принципу максимальной однородности с учетом ранее перенесенных заболеваний (15 пациентов – контрольная группа (А), 15 пациентов – основная группа (В)). Распределение пациентов по группам осуществлялось методом простой рандомизации (по четному и нечетному номеру истории болезни). Пациенты группы А получали стандартное лечение, пациенты группы В, помимо аналогичного стандартного лечения, получали дополнительный 10-дневный курс ГТ с применением исследуемого медицинского изделия. Стандартная терапия для обеих групп проводилась в рамках утвержденных Министерством здравоохранения временных клинических рекомендаций для пациентов с инфекцией COVID-19, и ее объем включал противовирусные лекарственные средства, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, антибактериальные препараты [3, 4].

Пациенты группы А и В получали одинаковый курс стандартной терапии, различий не было. Курс терапии с применением медицинского изделия составил 10 дней, применение ежедневно по 20 минут в день. Во время всего периода лечения

проводилась оценка объективной и субъективной клинической симптоматики заболевания.

Предметом исследования являлись показатели, характеризующие диффузионную способность легких и отражающие степень дыхательной недостаточности. В рамках исследования анализировалась динамика (до курса лечения и после): уровня сатурации (SpO_2), показателей кислотно-основного состояния (КОС) артериальной крови (парциального давления кислорода (PaO_2), показателя насыщения артериальной крови кислородом ($SpaO_2$), показателя кислотности крови (pH), избытка оснований (BE), парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$)), степени дыхательной недостаточности (ДН), частоты дыхания в минуту (ЧД) в покое, частоты сердечных сокращений в минуту (ЧСС) в покое, уровня артериального давления (АД), количества баллов по шкале качества жизни SF-36.

Критериями включения в исследование являлись: возраст пациента от 35 до 65 лет; подтвержденный диагноз инфекции COVID-19; двусторонняя полисегментарная пневмония (сочетание наличия однократного положительного теста ПЦР или положительного теста на антиген SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках или положительного теста серологической диагностики Ig M с типичной рентгенологической симптоматикой по данным КТ ОГК); сатурация выше 92% в покое; отсутствие необходимости в длительной кислородной терапии (15 и более часов в сутки); температура тела не выше 37 °C; отсутствие клинически значимых отклонений в общем анализе крови, биохимическом анализе крови, коагулограмме; клиническая необходимость применения испытуемого медицинского изделия; наличие письменного информированного согласия пациента на участие в клиническом испытании.

В группу А было включено 15 пациентов (6 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 37 до 65 лет (Me – 62 года). Все пациенты (100%) имели двустороннюю полисегментарную пневмонию, развившуюся на фоне среднетяжелого или тяжелого течения инфекции COVID-19, в том числе: 9 пациентов (60,0%) имели 1-ю степень (до 25% поражения ткани легких по данным компьютерной томографии), 3 пациента (20,0%) – 2-ю степень (до 50% поражения ткани легких по данным компьютерной томографии), 3 пациента (20,0%) – 3-ю степень (более 50% поражения ткани легких по данным компьютерной томографии). В группе А 12 пациентов (80,0%) имели признаки дыхательной недостаточности (ДН) 1-й степени, 3 пациента (20,0%) – признаки ДН 2-й степени. 12 пациентов группы А (80,0%) имели 2 и более сопутствующих хронических заболевания: ишемическую болезнь сердца диагностировали у 7 пациентов (46,67%), сахарный диабет 2-го типа – у 4 (26,67%), артериальную гипертензию – у 8 (53,33%), ожирение – у 7 пациентов (46,67%).

В группу В было включено 15 пациентов (7 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 37 до 65 лет (Me – 61 год). Все пациенты (100%) имели двустороннюю полисегментарную пневмонию, развившуюся на фоне среднетяжелого или тяжелого течения инфекции COVID-19, в том числе: 8 пациентов (53,33%) имели 1-ю степень (до 25% поражения ткани легких по данным компьютерной томографии), 4 пациента (26,67%) – 2-ю степень (до 50% поражения ткани легких по данным компьютерной томографии), 3 пациента (20,0%) – 3-ю (более 50% поражения ткани легких по данным компьютерной томографии). В группе В 12 пациентов (80,0%) имели признаки ДН 1-й степени, 3 пациента (20,0%) – признаки ДН 2-й степени. Абсолютное большинство (13 пациентов группы В, 86,67%) имели 2 и более сопутствующих хронических заболевания:



ишемическую болезнь сердца диагностировали у 7 пациентов (46,67%), сахарный диабет 2-го типа – у 4 (26,67%), артериальную гипертензию – у 8 (53,33%), ожирение – у 7 пациентов (46,67%).

Достоверных различий между основной и контрольной группами по полу, возрасту, основному и сопутствующим заболеваниям, продолжительности госпитализации (количеству койко-дней) не было выявлено.

Статистическую обработку данных проводили, используя программу Statistica 10 for Windows. Для параметрических признаков рассчитывали среднее и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), для непараметрических – медиану, 25-й процентиль и 75-й процентиль, интерквартильный размах. Параметрические признаки сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, непараметрические – посредством U-критерия Манна – Уитни. Взаимосвязь признаков исследовали по методике корреляционного анализа Спирмена.

Характеристика медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента» и его клинического эффекта

Медицинское изделие представляет собой роботизированную кровать, работающую с двадцатиминутным циклом, осуществляющую плавные, медленные возвратно-поступательные движения в двух плоскостях, со специальным ортопедическим матрасом, удобной U-образной подушкой и поясничным бандажом для фиксации (рис. 1).

Стол оснащен монитором пациента, который в течение всего времени прохождения процедуры фиксирует основные показатели центральной гемодинамики (ЧСС, АД, SpO₂, ЧД, ЭКГ).

При помощи ритмического изменения угла силы гравитации относительно продольной и поперечной осей тела в наибольшей степени оказывается воздействие



Рис. 1. Медицинское изделие «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента»
Fig. 1. Medical device "Inversion table for therapeutic effect on the patient"

на кровь и тканевую жидкость. Изменение угла силы гравитации осуществляется с фиксированной частотой (0,1 Гц). Данная частота лежит в диапазоне вазомоций и называется волной Траубе – Майера – Геринга. Она является синхронизирующей для периферического сосудистого сопротивления, сердечного и дыхательного ритмов. Кроме того, она является биоэффективной, т. е. экзогенное воздействие данной частоты вызывает активный отклик.

Считается, что этот ритм навязывается барорецепторными структурами, и это осуществляется следующим образом: в ответ на падение АД ниже некоторого уровня происходит активация барорецепторов, которая вызывает увеличение симпатической вазомоторной активности и, соответственно, сужение сосудов. В результате АД повышается, достигает некоторого максимального значения и затем после этого начинает падать. Весь цикл многократно повторяется. В процессе регулярных медленных колебаний в диапазоне вазомоций происходит перераспределение кровотока в пользу верхней части туловища (подобные изменения гемодинамики происходят в невесомости). Однако, так как колебания являются непрерывными и плавными, а угол наклона относительно небольшой, во время процедуры не происходит компенсаторного вазоспазма, а наблюдается тенденция к снижению периферического сопротивления сосудов [2].

Техника и методика проведения процедуры гравитационной терапии при помощи медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента»

Во время процедуры пациент лежит на инверсионном столе на правом боку с согнутыми в коленях ногами, закинув левую ногу на длинный край подушки.



Рис. 2. Методика проведения процедуры гравитационной терапии при помощи медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента»
Fig. 2. The technique of carrying out the procedure of gravity therapy with the help of a medical device "Inversion table for therapeutic effect on the patient"



Данное положение необходимо для максимально комфортного самочувствия пациента во время процедуры, оно же является наиболее выгодным для гемо- и лимфоциркуляции (исключается давление непарных органов на соседние органы и магистральные сосуды, предупреждается возможность гастроэзофагеального рефлюкса во время цефалического наклона) (рис. 2). В течение процедуры лежащая поверхность кровати, очень плавно двигаясь, постепенно достигает наклона в сторону головной части до 30 градусов в течение 10 минут и в таком же ритме возвращается обратно. Продолжительность процедуры гравитационной терапии при помощи инверсионного стола составляет 20 минут.

К моменту проводимого исследования показаниями для гравитационной терапии при помощи инверсионного стола являлись: эссенциальная артериальная гипертензия, комплексное лечение ишемической болезни сердца, хроническая лимфопатическая недостаточность нижних конечностей, недостаточность кровообращения у пациентов кардиологического профиля, нарушения сна. Противопоказания для проведения гравитационной терапии: острые и критические состояния, болезни в стадии декомпенсации, беременность, онкологические заболевания, кровотечения любой этиологии, ранний послеоперационный период [2].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ значений показателей КОС (SpO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, pH, BE) внутри групп А и В в начале и в конце исследования показал отсутствие достоверной разницы (см. таблицу). Сравнительный анализ значений показателей КОС (SpO_2 , PaO_2 , $PaCO_2$, pH, BE) между группами А и В также не выявил достоверной разницы.

Анализ уровня сатурации при пульсоксиметрии (SpO_2) показал наличие достоверной разницы между началом и окончанием стационарного лечения в обеих группах (в группе А при $p < 0,05$, в группе В при $p < 0,01$). Достоверной разницы этого показателя между группами А и В обнаружено не было ($U = 76,5$ при $p > 0,05$).

Оценка динамики показателей КОС продемонстрировала, что уровень PaO_2 через 10 дней лечения нормализовался (вернулся в пределы референтных значений 83–108 мм Hg) в группе В у 12 (80,0%) пациентов, а в группе А у 5 (33,33%) пациентов. При статистической обработке данных получена достоверная разница ($U = 60,0$ при $p < 0,05$), что свидетельствует о том, что в основной группе за 10 дней лечения с применением исследуемого медицинского изделия состояния нормоксии достигло значительно большее количество пациентов, чем в контрольной группе.

Результаты оценки неспецифического опросника качества жизни SF-36 у пациентов с двусторонней полисегментарной пневмонией, развившейся на фоне инфекции COVID-19, позволяют корректно оценивать только домен физического функционирования, поскольку в данном исследовании речь идет об остром инфекционном, а не о хроническом заболевании. Так, в группе В улучшение физического функционирования, обусловленного физическим состоянием после прохождения 10-дневного курса терапии с применением исследуемого медицинского изделия, оказалось статистически значимо – 65,72 против 53,35 балла ($p < 0,05$). Пациенты группы В после прохождения 10-дневного курса лечения с применением ГТ отмечали уменьшение чувства слабости, уменьшение одышки в покое и при ходьбе, уменьшение зависимости от кислорода, улучшение сна.

Сравнительная характеристика результатов клинического испытания по ряду показателей
Comparative characteristics of the results of a clinical trial for a number of indicators

№	Показатели	Основная группа В (Ме, 25%–75%)		Контрольная группа А (Ме, 25%–75%)		Индекс Манна – Уитни (U; p)
		Начало	Завершение	Начало	Завершение	
1	КОС: SpO2 (%)	97,5 (95,4–98,2)	97,1 (96,0–98,2)	97,0 (95,5–98,6)	96,1 (95,2–97,7)	86,1 (p>0,05)
2	КОС: PaO2 (mm Hg)	90,7 (80,5–125,5)	85,3 (75,8–94,6)	89,7 (78,4–103,0)	81,9 (76,1–87,3)	98,5 (p>0,05)
3	КОС: PaCO2 (mm Hg)	33,2 (32,0–39,5)	35,8 (33,7–37,2)	35,5 (33,7–37,2)	34,9 (33,3–35,6)	96,0 (p>0,05)
4	КОС: pH	7,399 (7,40–7,468)	7,420 (7,40–7,429)	7,420 (7,40–7,435)	7,425 (7,40–7,436)	104,5 (p>0,05)
5	КОС: BE, ммоль/л	–2,3 (–5,1–0,6)	–1,2 (–2,5 – –0,55)	–2,0 (–3,5–0)	–2,2 (–3,3 – –0,5)	109,5 (p>0,05)
6	ЧД в мин.	16,0 (16,0–17,0)		16,0 (16,0–17,0)		97,5 (p>0,05)
7	ЧСС в мин.	72,0 (69,0–78)		74,0 (70,0–82,0)		97 (p>0,05)
8	САД, мм рт. ст.	140,0 (130,0–150,0)	125,0 (122,5–130,0)	140,0 (130,0–145,0)	125,0 (120,0–130,0)	106 (p>0,05)
9	ДАД, мм рт. ст.	90,0 (80,0–95,0)	80,0 (72,5–80,0)	90,0 (80,0–100,0)	80,0 (72,5–80,0)	81 (p>0,05)
10	ДН, степень	1±0,1		1±0,1		112,5 (p>0,05)
11	SpO2 (%)	95,0±0,7	97,0±0,3*	94,0±0,8	97,0±0,4**	76,5 (p>0,05)
12	Кол-во пациентов, нормализовавших PaO2 через 10 дней после прохождения курса терапии с применением медицинского изделия	12/15		5/15		60 (p<0,05)
13	SF-36, баллы	44,64	65,72	42,21	53,35	94,6 (p<0,05)

Примечания: * различия между началом лечения и концом лечения в основной группе статистически значимы с уровнем значимости по критерию Стьюдента $p<0,01$; ** различия между началом лечения и концом лечения в контрольной группе статистически значимы с уровнем значимости по критерию Стьюдента $p<0,05$.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования получены достоверные данные о клинической эффективности ГТ в части применения медицинского изделия «Стол инверсионный для лечебного воздействия на пациента», заключающейся в дополнительном к лекарственной терапии воздействии на пациента. ГТ способствует восстановлению диффузионной способности легких пациентов с COVID-19-ассоциированной



пневмонией (подтверждено результатами исследования КОС артериальной крови) и улучшению качества их жизни (подтверждено в ходе применения опросника качества жизни SF-36).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Surkova L.K., Dyus'mikeeva M.I., Smolenskij A.Z. New coronavirus infection COVID-19 with the manifestation of pneumonia: clinical and morphological comparisons. *Healthcare*. 2021;8:5–13. (in Russian)
2. Volotovskaya A.V., Sushchenya E.A., Yakovleva N.V., Vojchenko N.V. *Gravity Therapy; 2nd edition, expanded and corrected*. Minsk. 2018; 15 p. (in Russian)
3. *On approval of Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection – Order of the Ministry of Health No. 1424 of 11.11.2021*. (in Russian)
4. Algorithms for providing medical care to patients with COVID-19 infection. Temporary methodological recommendations. *Recipe*. 2020;(23)6; p. 2: 89 p. (in Russian)



Богуш Л.С.¹, Скрягина Е.М.¹, Давидовская Е.И.¹, Суркова Л.К.¹, Дюсьмикеева М.И.¹,
Яцкевич Н.В.¹, Стринович А.Л.¹, Кривошеева Ж.И.², Якубенья О.Н.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Опыт применения дифференцированных схем лечения пациентов с микобактериозом легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Богуш Л.С.; концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Скрягина Е.М., Давидовская Е.И., Суркова Л.К., Кривошеева Ж.И.; сбор материала – Дюсьмикеева М.И., Яцкевич Н.В.; сбор материала, обработка материала – Стринович А.Л., Якубенья О.Н.

Подана: 28.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

Статья посвящена проблеме лечения пациентов с микобактериозом легких – хронической легочной инфекции, вызванной нетуберкулезными микобактериями. Материал содержит сведения о результатах исследования, проведенного в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии, по применению дифференцированных схем антибактериальной терапии пациентов с микобактериозом легких на основе изучения лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий. Для определения лекарственной чувствительности клинически значимых нетуберкулезных микобактерий использовались наборы GenoType NTM-DR ver. 1.0 (Hain Lifescience, Германия) к аминогликозидам и макролидам. Объектом исследования являлись 38 пациентов, которым на основании результатов микробиологических и рентгенологических исследований установлен диагноз «микобактериоз легких». В ходе исследования определена общая характеристика пациентов с микобактериозом легких, проведены анализ распространенности и характеристика жалоб, рентгенологических синдромов и их зависимости от выделенных культур *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*. Установлено, что *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* имеют высокую (в диапазоне 95,23–100%) чувствительность к макролидам и хорошую – к аминогликозидам (в диапазоне 55,55–66,66%). По результатам анализа вида выделенной микобактерии, ее лекарственной чувствительности и характера поражения легочной ткани предложены модели химиотерапии пациентов с применением рифампицина, этамбутола, макролидов и аминогликозидов. Установлено, что за 3 месяца лечения пациентов с микобактериозом легких комбинированные схемы химиотерапии способствовали абациллированию посевами (на плотных питательных средах) и скопически в 89,47% случаев, положительной рентгенологической динамике в 58,33% случаях микобактериоза легких.

Ключевые слова: нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз легких, лекарственная чувствительность, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, макролиды, аминогликозиды, рифампицин, этамбутол



Bohush L.¹, Skrahina A.¹, Davidovskaya E.¹, Surkova L.¹, Dziusmikeyeva M.¹, Yatskevich N.¹, Strynovich A.¹, Krivosheeva Zh.², Yakubanya O.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Experience in the Use of Differentiated Treatment Regimens for Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, text writing, editing – Bogush L.; research concept and design, text writing, editing – Skrahina A., Davidovskaya E., Surkova L., Krivosheeva Zh.; material collection – Dziusmikeyeva M., Yatskevich N.; collection of material, processing of material – Strynovich A., Yakubanya O.

Submitted: 28.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

The article is devoted to the problem of treatment of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease – a chronic lung infection caused by non-tuberculosis mycobacteria. The material contains information about the results of a study conducted at the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology on the use of differentiated schemes of antibacterial therapy of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease based on the study of drug sensitivity of non-tuberculosis mycobacteria. GenoType NTM-DR ver kits were used to determine the drug sensitivity of clinically significant NTMB. 1.0 (Hain Lifescience, Germany) to aminoglycosides and macrolides. The object of the study was 38 patients who, based on the results of microbiological and radiological studies, were diagnosed with nontuberculous mycobacterial lung disease. The study determined the general characteristics of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease, analyzed the prevalence and characteristics of complaints, radiological syndromes and their dependence on isolated cultures of *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*. It is established that *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* have high (in the range of 95.23–100%) sensitivity to macrolides and good – to aminoglycosides (in the range of 55.55–66.66%). Based on the analysis of the type of isolated mycobacterium, its drug sensitivity and the nature of lung tissue damage, models of chemotherapy for patients using rifampicin, ethambutol, macrolides and aminoglycosides are proposed. It was found that for 3 months of treatment of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease, combined chemotherapy regimens contributed to abacillation by sputum culture conversion (on solid medium) and microscopically in 89.47% of cases, positive radiological dynamics in 58.33% of cases of mycobacteriosis of the lungs.

Keywords: non-tuberculosis mycobacteria, nontuberculous mycobacterial lung disease, drug sensitivity, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, macrolides, aminoglycosides, rifampicin, ethambutol

Нетуберкулезные микобактерии (НТМБ) являются повсеместно распространенными патогенами, вызывающими трудноизлечимую инфекцию легких, приводящую к деструкции легочной ткани, кровохарканию и легочному кровотечению. Сегодня в мире уже установлено около 200 видов и подвидов НТМБ с различной вирулентностью, представители которых способны вызывать микобактериоз легких (МЛ) [1, 2]. Мониторинг распространенности и видового разнообразия выделенных культур НТМБ в Республике Беларусь показал, что за последние два года наиболее распространенными остаются виды, принадлежащие *M. avium complex* (MAC) [3–6].

Видовое разнообразие и сходство клинических признаков в сочетании с различной чувствительностью к доступным антибиотикам часто затрудняют выбор тактики и схемы лечения пациента. В нашей стране, как и во всем мире, единые подходы к лечению МЛ отсутствуют. В соответствии с существующими международными рекомендациями лечение пациента с МЛ заключается в назначении от 3 до 5 антибактериальных препаратов одновременно, при этом основными препаратами являются макролиды (кларитромицин и азитромицин) при выявлении медленнорастущих *Mycobacterium* и аминогликозиды при выявлении быстрорастущих. Продолжительность химиотерапии точно не определена. Она может варьировать в диапазоне от 12 до 48 месяцев и более непрерывного лечения. Отсутствие стандарта лечения, высокая токсичность применяемых схем лечения в сочетании с относительно низкой ее эффективностью, возможность рецидивов порождают неуверенность у клиницистов и низкий комплаенс к лечению у пациентов. По данным британских специалистов в области респираторной патологии, доля пациентов с МЛ, вызванными MAC, *M. malmoense*, *M. xenopi*, которые получали различные схемы терапии и полностью завершили курс лечения с положительной клинической и лабораторной динамикой, а также не имели рецидивов в течение года после проведенного лечения, составляет всего 28%. По опубликованным данным неконтролируемых исследований, эффективность терапии составляет 30–50% для заболеваний, вызванных *M. abscessus*, 50–70% – для MAC и около 80% – для *M. malmoense* и *M. kansasii* [1, 2].

Проблема с доказательной базой по лечению МЛ, основанной на фактических данных, вынуждает клиницистов принимать решения, в каждом конкретном случае опираясь на эмпирический опыт [1–3, 7]. Согласно анализу, проведенному Adjemian J. et al., при лечении 744 пациентов с МЛ только у 13% проводимая терапия соответствовала рекомендациям ATS/ISDA, а у 56% в схемах терапии отсутствовали макролиды, 16% получали монотерапию [2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать дифференцированные схемы антибактериальной терапии микобактериозов легких на основе изучения лекарственной чувствительности НТМБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диагностика МЛ легких проводилась на основе клинко-рентгенологических и микробиологических критериев в соответствии с учетом рекомендаций международного согласительного документа Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020: два или более положительных результата посева мокроты на НТМБ в течение года



на фоне клинических и рентгенологических изменений при условии исключения туберкулеза. Для оценки рентгенологических проявлений МЛ использовались результаты компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР).

Видовая принадлежность выделенных НТМБ устанавливалась путем молекулярно-генетической идентификации с использованием GenoType Mycobacterium CM/AS (Hain Lifescience, Германия), методом гибридизации с ДНК-зондами (LPA). Для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) клинически значимых НТМБ использовались наборы GenoType NTM-DR ver. 1.0 (Hain Lifescience, Германия) к аминогликозидам и макролидам.

Выбор схемы лечения пациентам с МЛ проводился с учетом Постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 41 «Диагностика и лечение пациентов с ВИЧ-инфекцией» в части Приложения 5 «Лечение оппортунистических заболеваний», пункт 8 «Диссеминированная инфекция, вызванная атипичными микобактериями (Mycobacterium avium complex)» и с учетом рекомендаций Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020, а также в соответствии с видовой принадлежностью выделенных НТМБ и результатами их тестирования на ЛЧ к аминогликозидам и макролидам.

Статистическую обработку данных проводили, используя программу Statistica 10.0 for Windows.

Объектом исследования были 38 пациентов с установленным диагнозом МЛ. Возраст пациентов находился в диапазоне от 23 до 87 лет, в группе преобладали женщины (73,68% против 26,32%), большинство (89,47%) являлись жителями города и в 78,94% были старше трудоспособного возраста. Большинство пациентов (89,47%) ранее лечения по поводу МЛ не получали, а у 68,42% диагноз МЛ был выставлен впервые при проведении исследования. 65,78% пациентов имели сопутствующую патологию, причем у 88% из них диагностированы 2 и более хронических заболеваний (табл. 1).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с микобактериозом легких
Table 1
General characteristics of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease

Характеристики	Результаты
Возраст, лет, median (min, max)	61,68 (23,87)
Мужчины (абс., уд. вес %)	10 (26,31)
Женщины (абс., уд. вес %)	28 (73,68)
Пациенты, жители города (абс., уд. вес %)	34 (89,47)
Пациенты, жители села (абс., уд. вес %)	4 (10,52)
Пациенты старше трудоспособного возраста (абс., уд. вес %)	30 (78,94)
Пациенты младше трудоспособного возраста (абс., уд. вес %)	8 (21,05)
Пациенты с МЛ, впервые выявленным (абс., уд. вес %)	26 (68,42)
Пациенты с МЛ, ранее не леченные (абс., уд. вес %)	34 (89,47)
Наличие сопутствующих хронических заболеваний (абс., уд. вес %), из них наличие 2 и более сопутствующих хронических заболеваний (абс., уд. вес %)	25 (65,78) 22 (88)
Наличие сопутствующих хронических БОД (абс., уд. вес %)	12 (31,57)
Всего (абс., уд. вес %)	38 (100)

Примечание: БОД – болезни органов дыхания.

Как следует из табл. 1, большинство пациентов исследуемой группы – 65,78% имели сопутствующую патологию, причем у 88% из них диагностировано 2 и более хронических заболевания: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, злокачественные новообразования различной локализации, заболевания желудочно-кишечного тракта и моче-выделительной системы.

В группе исследования 12 (31,57%) пациентов имели следующие хронические заболевания органов: бронхоэктатическая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, большие и малые остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких, вторичные бронхоэктазы, поствоспалительный пневмофиброз.

При микробиологическом исследовании мокроты пациентов с МЛ во всех случаях были обнаружены медленно растущие микобактерии. В исследуемой группе у 21 (55,26%) пациента МЛ развился вследствие инфицирования НТМБ МАС-комплекса (*M. avium*, *M. intracellulare*), у 9 (23,68%) пациентов – *M. kansasii* (табл. 2).

Большинство пациентов исследуемой группы – 21 (71,05%) – предъявляли жалобы как респираторного, так и инфекционно-токсического характера, причем из них 62,96% имели 2 и более жалобы (табл. 3). Обращает внимание, что 11 из 38 (28,9%)

Таблица 2
Характеристика видов выделенных нетуберкулезных микобактерий у пациентов с микобактериозом легких
Table 2
Characteristics of the types of isolated non-tuberculosis mycobacteria in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease

Виды НТМ	Пациенты, n (%)
<i>M. avium</i>	21 (55,26)
<i>M. intracellulare</i>	8 (21,05)
<i>M. kansasii</i>	9 (23,68)

Таблица 3
Характеристика жалоб пациентов с микобактериозом легких
Table 3
Characteristics of patient complaints in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease

Общие характеристики	Пациенты n (%)
Всего пациентов, предъявлявших жалобы	27 (71,05)
Количество пациентов, предъявлявших 2 и более жалобы	17 (62,96)
Количество пациентов, которые жалоб не предъявляли	11 (28,94)
Характеристики жалоб	
Респираторные:	
кашель	18 (47,36)
одышка	5 (13,15)
боль в груди	3 (7,89)
кровохарканье	1 (2,63)
Инфекционно-токсические:	
слабость	12 (31,57)
повышение температуры	4 (10,52)
похудание	3 (7,87)
потливость	3 (7,87)
потеря аппетита	2 (5,26)
Всего (абс., уд. вес %)	38 (100)



Таблица 4

Характеристика результатов рентгенологического исследования легких до лечения

Table 4

Characteristics of the results of X-ray examination of the lungs before treatment

Общие характеристики	Пациенты n (%)
Количество пациентов, имевших признаки прогрессирования воспалительного процесса в динамике	27 (71,05)
Количество пациентов с впервые выявленными признаками воспалительного процесса	11 (28,94)
Количество пациентов, имевших 2 и более рентгенологических синдрома	33 (86,84)
Рентгенологические синдромы и патологические изменения	
очаговые тени	19 (50,00)
перибронхиальная инфильтрация	15 (39,47)
фиброз	14 (36,84)
инфильтраты	13 (34,21)
бронхоэктазы	13 (34,21)
полость распада	6 (15,78)
кальцинаты	4 (10,52)
фокусная тень	3 (7,89)
диссеминация	3 (7,89)
внутригрудная лимфаденопатия	1 (2,63)
Всего (абс., уд. вес %)	38 (100)

пациентов с МЛ активно жалоб не предъявляли. Среди всех представленных вариантов у пациентов с МЛ чаще всего встречались жалобы на редкий, сухой кашель или кашель с отхождением прозрачной мокроты – 18 (47,36%), слабость – 12 (31,57%) и одышку при физической нагрузке – 5 (13,15%).

При сравнении встречаемости таких распространенных жалоб, как кашель, слабость и одышка, между группами пациентов с МЛ, вызванными разными видами НТМБ, достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$).

В ходе сопоставления результатов КТВР с предыдущими оказалось, что у 27 (71,05%) пациентов с МЛ имелись признаки прогрессирования воспалительного процесса в динамике. Отрицательная рентгенологическая динамика заключалась в увеличении количества и размера патологических элементов воспаления (очагов, инфильтратов), появлении фокусных теней, очагов распада и диссеминации (табл. 4).

Количество пациентов с впервые выявленными признаками воспалительного процесса составило 11 (28,94%) человек. Анализ результатов рентгенологического исследования показал, что у 33 (86,84%) пациентов с МЛ имели место 2 и более патологических синдрома в легких. Наиболее распространенными патологическими изменениями являлись: очаговые тени – у 19 (50,00%) пациентов, перибронхиальная инфильтрация – 15 (39,47%), фиброз – 14 (36,84%), инфильтраты – 13 (34,21%), бронхоэктазы – 13 (34,21%).

При сопоставлении встречаемости таких распространенных рентгенологических синдромов и патологических изменений в ткани легких, как очаговые тени, перибронхиальная инфильтрация, фиброз, инфильтраты, бронхоэктазы, между группами пациентов с МЛ, вызванными разными видами НТМБ, достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, все выделенные у пациентов с МЛ культуры НТМБ показали высокую (в диапазоне 95,23–100%) чувствительность к макролидам и хорошую – к аминогликозидам (в диапазоне 55,55–66,66%). Большая часть культур *M. avium* имела высокую чувствительность одновременно и к макролидам, и к аминогликозидам – 71,42% (15 из 21). Следует отметить, что часть *M. avium* сохраняла ЛЧ к макролидам при ее отсутствии к аминогликозидам – 5 из 21 (23,8%). В группе *M. intracellulare* чувствительность и к макролидам, и к аминогликозидам выявлена в 5 из 8 культур (62,5%). Еще в 2 случаях (25%) культуры *M. intracellulare* сохраняли ЛЧ к макролидам при ее отсутствии к аминогликозидам. В группе *M. kansasii* ЛЧ к макролидам и аминогликозидам выявлена у 6 из 9 культур (66,66%) и еще у 1 – только к макролидам (табл. 5).

При сопоставлении полученных результатов достоверных различий по лекарственной чувствительности к аминогликозидам и макролидам между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Группы пациентов с МЛ на основании выделенных видов НТМБ, их лекарственной чувствительности к аминогликозидам и макролидам, а также с учетом характера поражения легочной ткани (очаговая, полостная и/или бронхоэктатическая форма) были распределены по определенным моделям. Для каждой модели были предложены схемы лечения (табл. 6).

Согласно рекомендациям Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline 2020, все схемы лечения пациентов с МЛ включали этамбутол и рифампицин. При условии наличия ограниченного воспалительного процесса без признаков деструкции легочной ткани схема химиотерапии азитромицин / кларитромицин + этамбутол + рифампицин в исследовании назначалась три раза в неделю, тогда как в других случаях химиотерапия была ежедневной.

Выбор дозы лекарственного средства, способа приема и режима химиотерапии осуществлялся в соответствии с табл. 7.

В ходе исследования проведена оценка эффективности выбранных моделей после лечения в течение трех месяцев. Эффективность лечения оценивалась на основании контрольных микробиологических (микроскопия и посев на плотные

Таблица 5
Характеристика лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий к аминогликозидам и макролидам в зависимости от вида
Table 5
Characteristics of drug sensitivity of non-tuberculosis mycobacteria to aminoglycosides and macrolides depending on the type

Варианты лекарственной чувствительности	<i>M. avium</i> , n=21	<i>M. intracellulare</i> , n=8	<i>M. kansasii</i> , n=9
ЛЧ к макролидам, n (%)	20 (95,23)	8 (100)	9 (100)
ЛЧ к аминогликозидам, n (%)	14 (66,66)	5 (62,5)	5 (55,55)
ЛЧ к макролидам и аминогликозидам, n (%)	15 (71,42)	5 (62,5)	6 (66,66)
ЛЧ только к макролидам, n (%)	5 (23,80)	2 (25)	1 (11,11)
ЛЧ только к аминогликозидам, n (%)	0	0	0



Таблица 6
Схемы лечения пациентов согласно установленным моделям
Table 6
Patient treatment regimens according to established models

Модели	Кол-во пациентов	Схемы (основные)
M. avium при сохраненной чувствительности к макролидам	12	Азитромицин/кларитромицин + этамбутол + рифампицин
M. intracellulare при сохраненной чувствительности к макролидам	6	Азитромицин/кларитромицин + этамбутол + рифампицин
M. kansasii при сохраненной чувствительности к макролидам	7	Азитромицин/кларитромицин + этамбутол + рифампицин
Модели	Кол-во пациентов	Схемы (основные)
M. avium при полостной и/или бронхоэктатической форме заболевания и при сохраненной чувствительности к макролидам и аминогликозидам	8	Азитромицин/кларитромицин + этамбутол + рифампицин + амикацин
M. intracellulare при полостной и/или бронхоэктатической форме заболевания и при сохраненной чувствительности к макролидам и аминогликозидам	2	Азитромицин / кларитромицин + этамбутол + рифампицин + амикацин
Модели	Кол-во пациентов	Схемы (альтернативные)
M. avium с неопределенной чувствительностью к макролидам	1	Моксифлоксацин + этамбутол + рифампицин
M. kansasii с неопределенной чувствительностью к макролидам	2	Моксифлоксацин + этамбутол + рифампицин

Таблица 7
Дозы и способ приема лекарственных средств, применяемых в лечении пациентов с микобактериозом легких

Table 7
Doses and method of administration of medicines used in the treatment of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease

Лекарственное средство	Способ приема	Доза при ежедневном использовании	Доза при использовании схемы трижды в неделю**
Азитромицин	Пероральный	250–500 мг	500 мг
Кларитромицин	Пероральный	500 мг два раза в день	500 мг два раза в день
Этамбутол	Пероральный	15 мг/кг	25 мг/кг
Моксифлоксацин	Пероральный	400 мг	–
Рифампицин	Пероральный	450 или 600 мг	600 мг
Амикацин*	Парантеральный	10–15мг/кг	15–25мг/кг
	Ингаляционный (через небулайзер)	1,0	–

Примечания: * препарат назначался на первые 2–3 месяца лечения; ** при локализованной форме заболевания.

питательные среды или BACTEC MGIT 960) и рентгенологических исследований. Так, из 38 пациентов с МЛ двое отказались продолжать лечение по причине плохого самочувствия. В обоих случаях ситуация была связана с полиморбидностью и необходимостью ежедневного приема более 10 лекарственных средств.

Таблица 8
Результаты микробиологического исследования пациентов с микобактериозом легких после трех месяцев лечения
Table 8
Results of microbiological examination of patients with nontuberculous mycobacterial lung disease , after three months of treatment

Абациллирование скопически	
M. avium, n=21	20 (95,23)
M. intracellulare, n=7	6 (85,71)
M. kansasii, n=8	6 (75,00)
Всего, n=36	32 (89,47)
Абациллирование посевом	
M. avium, n=21	20 (95,23)
M. intracellulare, n=7	6 (85,71)
M. kansasii, n=8	6 (75,00)
Всего, n=36	32 (89,47)

Таблица 9
Рентгенологическая динамика у пациентов, находящихся на лечении 3 месяца, в зависимости от типа выделенной микобактерии
Table 9
X-ray dynamics in patients, depending on the type of isolated mycobacterium, treated for 3 months

Группы	M. avium	M. intracellulare	M. kansasii	Всего
Пациенты, n (%)	21	7	8	36 (100%)
Положительная R-динамика, n (%)	13 61,90	4 57,14	5 62,50	21 58,33
p	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

В ходе анализа результатов микробиологического исследования установлено, что среди пациентов с МЛ, которые были бациллярными скопически, абациллирование наступило в 32 (89,47%) случаях. Аналогичный результат получен при культуральных методах исследования мокроты пациентов.

Оценка результатов контрольной КТВР показала, что положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения размеров и/или количества очагов, рассасывания инфильтративных изменений, уменьшения перибронхиальной инфильтрации отмечалась у 21 (58,33%) пациента (табл. 9).

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что применение дифференцированных схем антибактериальной терапии в зависимости от вида НТМБ, ее ЛЧ и характера поражения легочной ткани способствует эффективному лечению пациентов с МЛ.

Еженедельно в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии направляются от 5 до 10 пациентов с МЛ с целью решения вопросов верификации диагноза, подбора терапии и осуществления динамического наблюдения. Необходимо дальнейшее проведение



исследования и сбор доказательной базы для выбора оптимальной продолжительности лечения и с целью создания предпосылки, способствующей формированию национального клинического протокола (стандарта) по диагностике и лечению пациентов с легочной инфекцией, вызванной *Mycobacterium*.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zajceva A.S. Mycobacteriosis of the lungs: unresolved issues of antibacterial therapy. *Vestnik CNIIT*, 2022;18(1):6–16. (in Russian)
2. Daley C.L., Jonathan M., Lange I.C. et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. 2020;CID:71.
3. Bogush L.S. Microbiological and clinical features of lung infection caused by non-tuberculosis mycobacteria. *Zhurnal kardiopulmonarnykh issledovanij*, 2022;1:230–237. (in Russian)
4. Surkova L.K. Non-tuberculosis mycobacteriosis of the lungs: morphological manifestations and diagnostic features. *Zdravoohranenie*, 2021;12:5–12. (in Russian)
5. Surkova L.K. Isolation and identification of non-tuberculosis mycobacteria and diagnosis of lung mycobacteriosis in the Republic of Belarus. *Recept*, 2020;23(5):712–722. (in Russian)
6. Surkova L.K. Evaluation of the etiological role of non-tuberculosis mycobacteria in the development of lung mycobacteriosis. *Recept*, 2020;23(5):723–729. (in Russian)
7. Ruzanov D.Yu. The twelve most common questions about non-tuberculosis mycobacteria. *Recept*, 2019;22(2):245–259. (in Russian)



Яцкевич Н.В.¹, Гурбанова Э.², Гуревич Г.Л.¹, Ованнесян А.³, Данькова А.В.¹, Тышко М.А.¹, Скрыгина Е.М.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

² Клиника по лечению болезней легких, Тартуский университет, Тарту, Эстония

³ Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

Предварительные данные об эффективности и безопасности 9-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Яцкевич Н.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Гурбанова Э., Скрыгина Е.М.; концепция и дизайн исследования – Гуревич Г.Л.; концепция и дизайн исследования, обработка материала – Ованнесян А.; сбор материала – Данькова А.В., Тышко М.А.

Подана: 18.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Введение. В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ разработаны и применяются модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ).

Цель. Провести предварительную оценку эффективности и безопасности мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведена предварительная оценка эффективности и безопасности мКРЛ длительностью 39 недель, содержащих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и циклосерин или деламамид, в когорте пациентов (n=250) с РУ-ТБ.

Результаты. Из 250 пациентов, включенных в исследование с декабря 2019 г. по сентябрь 2020 г., 3 пациента были исключены из исследования, продолжили лечение по стандартной схеме, 91,1% (225/247) – имели бактериологически благоприятный исход, 3,6% – умерли, у 2,4% – зарегистрирована неудача в лечении, у 3,2% – потеря для последующего наблюдения.

Из общего числа зарегистрированных 70 серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений особого интереса (НЯИ) 53 разрешилось, в 8 случаях достигнуто улучшение состояния, 9 пациентов умерло. В 2 случаях смертельный исход был связан с прогрессированием ишемической болезни сердца и сердечной недостаточностью и, возможно, с лечением. В 7 случаях смертельный исход не был связан с лечением: в 3 случаях пациенты умерли от онкологического заболевания, в 1 – от тяжелой открытой черепно-мозговой травмы, в 1 – от ВИЧ-ассоциированного



энцефалита, в 1 – от пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, в 1 – от легочного кровотечения. Лекарственные средства были полностью отменены в 12% случаев СНЯ и 4% случаев НЯИ.

Заключение. Эффективность мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ высокая (91,1%). Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения. СНЯ/НЯИ возникают в процессе лечения мКРЛ, однако они возникают редко (у 13,2% и 7,6% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения. Надлежащий мониторинг и ведение СНЯ/НЯИ является важным компонентом надлежащей клинической практики.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, эффективность, безопасность лечения

Yatskevich N.¹, Gurbanova E.², Hurevich H.¹, Hovhannesian A.³, Dankova N.¹, Tyshko M.¹, Skrahina A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Lung Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

³ WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Preliminary Data on the Efficacy and Safety of 9-month Treatment Regimes in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yatskevich N. participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; Gurbanova E., Skrahina A. participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing and editing the article; Hurevich H. participated in developing the study concept and design; Hovhannesian A. participated in developing the study concept and design, processing information; Dankova N., Tyshko M. participated in collecting information.

Submitted: 18.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Introduction. Modified short treatment regimens (mSTR) for patients with rifampicin resistant tuberculosis (RR-TB) were developed and is used in the Republic of Belarus following WHO recommendations.

Purpose. To conduct a preliminary assessment of the efficacy and safety of mSTR for patients with RR-TB.

Materials and methods. A preliminary assessment of the efficacy and safety of 39-week mSTR containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and cycloserine or delamanid was performed in a cohort of patients (n=250) with RR-TB.

Results. Of 250 patients who were enrolled from December 2019 to September 2020, 3 patients were excluded from the study, continued treatment according to the standard regimen, 91.1% (225/247) had bacteriologically favourable outcome, 3.6% died, 2.4% failed and 3.2% were lost to follow-up.

Out of total 70 serious adverse event (SAE) and adverse event of special interest (AEI) registered, 53 were resolved, 8 resolving and 9 deaths. 2 deaths were due to progressive coronary disease and heart failure with possible relation to treatment. 7 deaths were not related to treatment: in 3 cases – due to cancer, in 1 – due to severe open traumatic brain injury, in 1 – due to HIV-associated encephalitis, in 1 – due to COVID-19 associated pneumonia, in 1 – due to pulmonary hemorrhage. Medicines have been permanently canceled in 12% of SAE and 4% of AEI.

Conclusion. The efficacy of mSTR for patients with RR-TB is high (91.1%). Further study is necessary to compare sustained treatment success. SAE/AEI occur in the course of mSTR, however they occur rarely (in 13.2% and 7.6% patients accordantly) and rarely lead to treatment discontinuation. Proper monitoring and management of AEs is an essential component of good clinical practice.

Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, treatment efficacy, safety

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь за последние десять лет снизилась на 68% (с 50,6 до 16,0 на 100 тысяч человек), а смертность – на 85% (с 7,8 до 1,2 на 100 тысяч человек), Республика Беларусь входит в число 30 стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ) и 18 стран высокого приоритета Европейского региона по уровню лекарственной устойчивости в связи с высоким удельным весом МЛУ/РУ-ТБ. Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 году составил 37,6%, среди ранее леченных – 63%. Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулезом, длительное, составляет не менее 18 месяцев, эффективность низкая. В когорте 2018 года показатель успешного лечения МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь составил 73%, что выше по сравнению со средним показателем по региону (56% – в когорте 2018 года) [1, 2].

Низкая эффективность лечения МЛУ/РУ-ТБ связана с длительностью стандартных режимов лечения, их токсичностью и, как следствие, развитием нежелательных явлений и низкой приверженностью [3].

После нескольких десятилетий отсутствия новых противотуберкулезных лекарственных средств три новых лекарственных средства – бедаквилин, деламаид и претоманид – были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам и, в случае бедаквилина, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США при ускоренных процедурах регистрации для лечения МЛУ/РУ-ТБ [4–7]. ВОЗ также разработала временные правила использования этих лекарственных средств в рамках применения новых режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [8–12].

ВОЗ рекомендует странам следить за профилем безопасности новых лекарственных средств и режимов лечения. ВОЗ разработала пакет активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарственных средств (aDSM),



предлагая национальным программам осуществлять активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку состояния пациентов, получающих лечение новыми противотуберкулезными лекарственными средствами и новыми режимами лечения МЛУ/РУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, для выявления, лечения и репортирования о подозреваемой или подтвержденной токсичности лекарственных средств [3].

С 2018 года в Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [11, 12] разработаны и применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования с использованием лекарственных средств из группы А (бедаквилин (Bdq), левофлоксацин (Lfx), линезолид (Lzd)), группы В (клофазимин (Cfz), циклосерин (Cs)) и группы С (деламанид (Dlm)) [11, 12]. Длительность лечения составляет 9 месяцев.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести оценку эффективности и безопасности модифицированных коротких режимов лечения (мКРЛ), включающих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин или деламанид, у пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование эффективности и безопасности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших мКРЛ. В исследование включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с декабря 2019 года по сентябрь 2020 года и соответствовали критериям включения.

Протокол исследования утвержден независимым этическим комитетом.

Критерии включения в исследование:

- 1) информированное согласие на включение в данное исследование и участие в последующем наблюдении;
- 2) бактериологически подтвержденный туберкулез, для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину.

Критерии исключения:

- 1) неспособность принимать лекарственные средства внутрь;
- 2) прием каких-либо лекарственных средств, для которых противопоказан одновременный прием лекарственных средств, используемых в мКРЛ в рамках исследования;
- 3) наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включенным в мКРЛ;
- 4) наличие подтвержденной устойчивости к фторхинолону и другим лекарственным средствам мКРЛ с точными и воспроизводимыми результатами теста лекарственной чувствительности (Bdq, Lzd, Cfz, Dlm);
- 5) лечение туберкулеза лекарственными средствами, входящими в мКРЛ в течение как минимум одного месяца;
- 6) туберкулезный менингит, милиарный туберкулез, туберкулезный остеомиелит;
- 7) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia), ≥ 500 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;

- 8) уровень аспаратаминотрансферазы или аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- 9) клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м² площади поверхности тела;
- 10) очень тяжелое клиническое состояние (индекс Карновского <40 или 4 балла по шкале ECOG).

В исследование включено 250 пациентов (197 мужчин, 53 женщины в возрасте от 17 до 89 лет) с МЛУ/ПУ-ТБ, которые соответствовали критериям включения и начали лечение с применением мКРЛ в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии и в противотуберкулезных учреждениях Республики Беларусь с декабря 2019 по сентябрь 2020 года.

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. У всех пациентов проведен анализ результатов микроскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену, культурального исследования мокроты, исследования мокроты с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960, исследования мокроты методом Xpert MTB/Rif и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA), клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки, эффективности и безопасности лечения. У 15 пациентов проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 5 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости, у 1 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мочи.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Characteristics of patients included into the study

Показатели	Количество	Удельный вес, %
Количество пациентов	250	100,0
Количество мужчин	197	78,8
Количество женщин	53	21,2
Возраст		
<18	2	0,8
18–29	16	6,4
30–39	59	23,6
40–49	64	25,6
50–59	66	26,4
≥60	43	17,2
Не работают	119	47,6
Учащиеся	2	0,8
Пенсионеры	27	10,8
Туберкулез впервые выявлен	171	68,4
Рецидив туберкулеза	79	31,6
Лица без определенного места жительства	6	2,4
Лица, освободившиеся из учреждений пенитенциарной системы	49	19,6



Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии. Устойчивый успех лечения будет оцениваться через 1 год наблюдения после окончания лечения.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности и безопасности осуществляли с помощью разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ форм с использованием пакета Microsoft Excel, базы EpiInfo, статистическую обработку – с применением пакетов Statistica, EpiInfo.

Оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения выполнена по Каплану – Майеру.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пациентов, включенных в исследование (n=250), выявлена лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (МБТ) к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), подтверждена лекарственная чувствительность к фторхинолонам. Режим лечения, включающий 273 дозы Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs согласно весу пациента в течение 39–43 недель, был назначен 246 (98,4%) пациентам, 4 (1,6%) пациента получали режим лечения: Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Dlm (273 дозы согласно весу пациента в течение 39–43 недель).

Односторонний процесс был выявлен у 134, двусторонний процесс – у 116, односторонние полости – у 60, двусторонние полости – у 30 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии был выявлен у 10, туберкулез внутригрудных лимфоузлов – у 1, мочеполовой туберкулез – у 1, туберкулез кишечника – у 1 пациента, туберкулез глотки – у 1.

Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены на рис. 1.

Как видно из рис. 1, у пациентов, включенных в исследование, дефицит массы тела был выявлен у 41 (16,4%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 31 (12,4%), вирусный гепатит С – 22 (8,8%), ВИЧ-инфекция – 14 (5,6%) пациентов. ВИЧ-инфекция

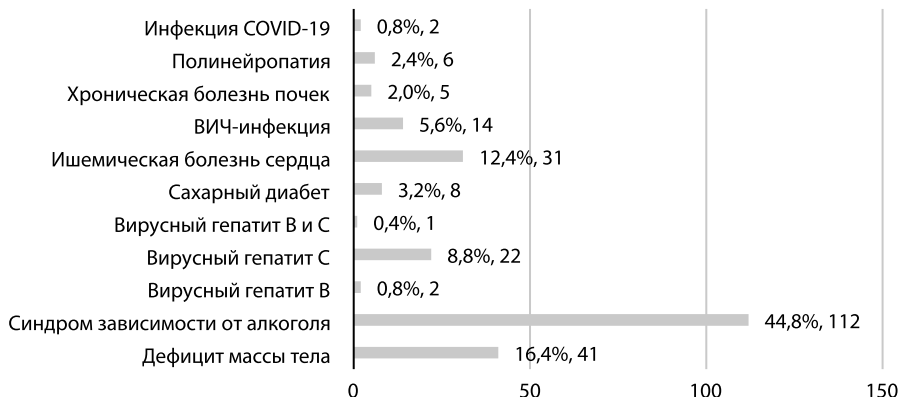


Рис. 1. Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, %, абсолютное число
Fig. 1. Concomitant diseases in patients included into the study, %, total number

выявлена у 4 женщин, 10 мужчин, уровень CD4-клеток составил в среднем $\pm$ стандартное отклонение – $405,6 \pm 283,0$ клеток/мл. Минимальный уровень CD4-клеток был 69 клеток/мл, максимальный – 1135 клеток/мл.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя – у 112 пациентов (44,8%). Согласно отчету ВОЗ, в Республике Беларусь общий объем употребления алкоголя составляет 11,2 литра на человека в год. Это почти в два раза больше среднемирового показателя – 6,4 литра на человека в год. Такая высокая распространенность употребления алкоголя является одной из основных проблем борьбы с туберкулезом в стране [13].

При проведении бактериологического исследования мокроты установлено, что прекращение бактериовыделения на первом месяце лечения было выявлено у 63,1% (144/228), на втором – у 23,7% (54/228), на третьем – у 11,0% (25/228), на четвертом – у 2,2% (5/228) пациентов (рис. 2). У 8 пациентов МБТ была выделена только из ткани легкого, у 4 – только из плевральной жидкости, у 1 – из плевральной жидкости и ткани легкого, у 1 – только из мочи, у 3 – из мокроты и ткани легкого. У пяти пациентов до начала лечения культура микобактерий не получена, получен положительный результат молекулярно-генетических исследований (Xpert MTB/Rif и LPA). Один пациент умер до конверсии мокроты из-за сопутствующей онкопатологии, 2 – потеряны для последующего наблюдения до конверсии мокроты.

Результаты лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование, представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, у 90,0% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ был достигнут исход лечения «излечен» и «лечение завершено», 8 (3,2%) – прервали лечение на 4–8-м месяце терапии. У 5 пациентов зарегистрирован исход «неудача в лечении» на 5–9-м месяце лечения (рис. 4). Основной причиной исхода «неудача в лечении» являлись развитие серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и временная приостановка приема лекарств, вследствие чего пациентам не удавалось принять 273 дозы в течение 43 недель. Данные пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения.

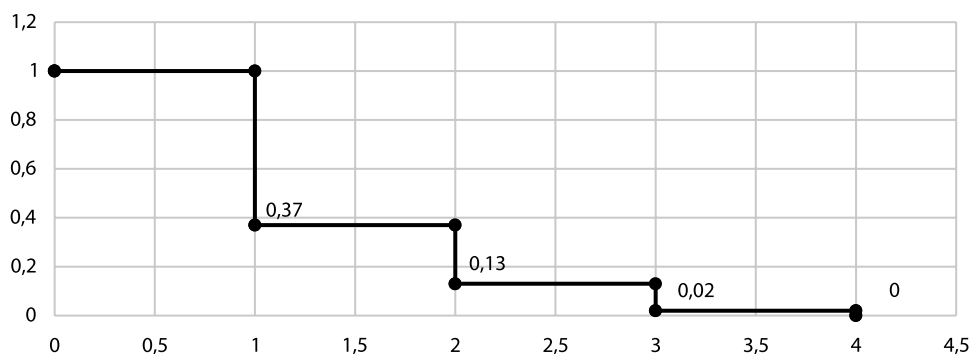


Рис. 2. Пропорция положительных микробиологических исследований на МБТ во времени по Каплану – Майеру у пациентов когорты, n=228

Fig. 2. The portion of positive results of microbiological tests for *M. tuberculosis* estimated as per Kaplan – Meier in the patients from the cohort, n=228

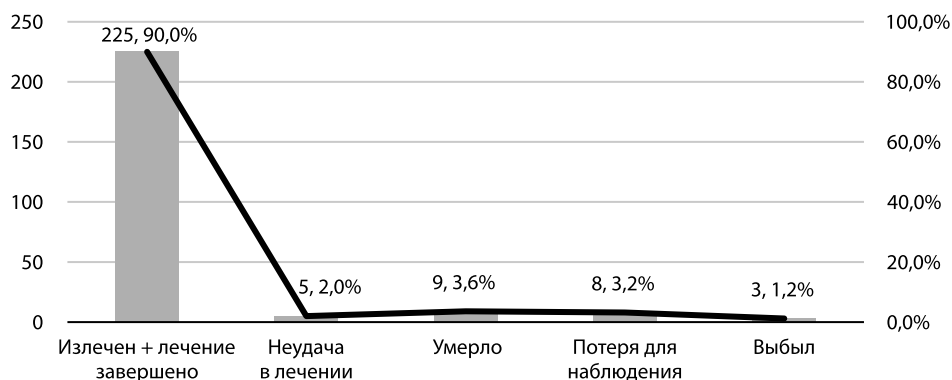


Рис. 3. Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, n=250
Fig. 3. The results of treatment of patients included into the study, n=250



Рис. 4. Причины исхода «неудача в лечении» у пациентов, включенных в исследование, n=5
Fig. 4. Reasons for the "treatment failure" outcome in patients included into the study, n=5

У одного пациента была выявлена реверсия мокроты на пятом месяце лечения, пациент был переведен на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности МБТ.

Девять пациентов умерло на 3–8-м месяце лечения (рис. 5). В большинстве случаев смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных средств. Три пациента умерло от прогрессирования онкопатологии. У двух пациентов нельзя исключить влияния лекарств на смертельный исход.



Рис. 5. Причины смертельного исхода у пациентов, включенных в исследование, n=9
Fig. 5. Causes of death in patients included into the study, n=9

Три пациента выбыли из исследования, переведены на стандартный режим лечения в связи с тем, что пропустили более 28 доз и не представлялось возможным получить 273 дозы лекарств в течение 39–43 недель.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ высокая, составила 90,0% без учета выбывших пациентов, 91,1% – с учетом выбывших пациентов.

У пациентов, включенных в исследование, проведена оценка частоты СНЯ и нежелательных явлений особого интереса (НЯИ) 3-й степени и выше по шкале оценки тяжести CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events) v.4.03 во время лечения.

Общее количество серьезных нежелательных явлений, выявленных у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 2.

При развитии серьезных нежелательных явлений в 32 случаях было необходимо прерывание приема лекарственных средств, в одном случае доза линезолида была снижена, в 5 случаях лекарственные средства были отменены (табл. 3).

Из общего числа (43) зарегистрированных серьезных нежелательных явлений 30 (69,8%) завершились выздоровлением, в 4 (9,3%) случаях достигнуто улучшение состояния, 9 (20,9%) пациентов умерло (табл. 4).

В большинстве случаев (7 из 9) смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных средств. Три пациента умерло от прогрессирования онкологической патологии, один – от тяжелой открытой черепно-мозговой травмы, один – от легочного кровотечения, один – от ВИЧ-ассоциированного энцефалита, один – от пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19. Из 9 (3,6%)



Таблица 2

Общее количество серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование
Table 2**The total number of serious adverse events in patients included into the study**

Серьезное нежелательное явление	Количество	Удельный вес, %
Увеличение уровня аспаратаминотрансферазы	12	27,9
Диарея	7	16,3
Удлинение интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia – QTcF)	2	4,7
Острое поражение почек	3	7,0
Прогрессирование онкологического заболевания	3	7,0
Инфекция COVID-19	3	7,0
Миелосупрессия	2	4,7
Прогрессирование ИБС	2	4,7
Псевдомембранозный колит	2	4,7
Гепатит	1	2,3
Пневмония	1	2,3
Экссудативная эритема	1	2,3
Острая сердечная недостаточность	1	2,3
Легочное кровотечение	1	2,3
Черепно-мозговая травма	1	2,3
ВИЧ-ассоциированный энцефалит	1	2,3
Всего	43	100,0

Таблица 3

Действия, предпринятые для лечения серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=43)
Table 3**Actions taken to treat serious adverse events in patients included into the study (n=43)**

Действия	Количество	Удельный вес, %
Дозы лекарств не изменились	1	2,3
Снижение дозы лекарств	1	2,3
Прерывание приема лекарств	32	74,4
Прием лекарств отменен	5	11,6
Не применимо	4	9,3
Всего	43	100,0

Таблица 4

Исходы серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=43)
Table 4**Outcomes of serious adverse events in patients included into the study (n=43)**

Исход	Количество	Удельный вес, %
Выздоровление	30	69,8
Улучшение	4	9,3
Умерло	9	20,9
Всего	43	100,0

смертельных исходов 2 были вызваны прогрессирующей ишемической болезнью сердца и острой сердечной недостаточностью, возможно, связаны с лечением.

Общее количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести у 250 пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 5.

При развитии нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени в 10 случаях было необходимо прерывание приема лекарственных средств, в 14 случаях доза лекарств была снижена, в 1 случае лекарственные средства были отменены (табл. 6).

Из общего числа (27) зарегистрированных нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени 23 (85,2%) завершились выздоровлением, в 4 случаях достигнуто улучшение состояния (табл. 7).

Окончательная отмена лекарственных средств была необходима в 12% случаев серьезных нежелательных явлений и в 4% случаев нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени.

Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 8, на рис. 6.

Таблица 5
Общее количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести у пациентов, включенных в исследование
Table 5
The total number of grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study

Нежелательное явление особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести	Количество	Удельный вес, %
Нейропатия	1	3,7
Миелосупрессия	19	70,4
Удлинение интервала QT, скорректированного по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia – QTcF)	3	11,1
Гепатит	1	3,7
Острое поражение почек	3	11,1
Всего	27	100,0

Таблица 6
Действия, предпринятые для лечения нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование (n=27)
Table 6
Actions taken to treat grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study (n=27)

Действия	Количество	Удельный вес, %
Дозы лекарств не изменились	2	7,4
Снижение дозы лекарств	14	51,9
Прерывание приема лекарств	10	37,0
Прием лекарств отменен	1	3,7
Всего	27	100,0



Таблица 7
Исходы нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование (n=27)
Table 7
Outcomes of grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study (n=27)

Исход	Количество	Удельный вес, %
Выздоровление	23	85,2
Улучшение	4	14,8
Всего	27	100,0

Таблица 8
Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Table 8
Number of serious adverse events by month of treatment in patients included into the study

Месяц лечения	Количество СНЯ	Удельный вес, %
Месяц 1	4	9,3
Месяц 2	7	16,3
Месяц 3	3	7,0
Месяц 4	5	11,6
Месяц 5	1	2,3
Месяц 6	5	11,6
Месяц 7	5	11,6
Месяц 8	6	14,0
Месяц 9	7	16,3
Всего	43	100,0

Как видно из табл. 8, рис. 6, серьезные нежелательные явления чаще возникают на 2-м и 9-м месяце лечения. Минимальное количество серьезных нежелательных явлений зарегистрировано на 5-м месяце лечения.

Серьезные нежелательные явления были выявлены у 33 (13,2%) пациентов, включенных в исследование (табл. 9).

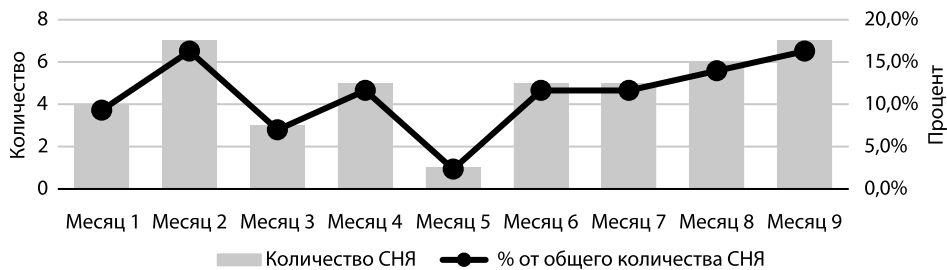


Рис. 6. Количество серьезных нежелательных явлений по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Fig. 6. Number of serious adverse events by months of treatment in patients included into the study

Таблица 9
Частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование (n=250)
Table 9
The incidence of serious adverse events in patients included into the study (n=250)

Количество серьезных нежелательных явлений	Количество пациентов	Удельный вес, %
Не было серьезных нежелательных явлений	218	86,8
1 серьезное нежелательное явление	27	10,8
2 серьезных нежелательных явления	3	1,2
3 серьезных нежелательных явления	2	0,8
4 серьезных нежелательных явления	1	0,4
Количество пациентов, у которых выявлены серьезные нежелательные явления	33	13,2

Количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование, представлено в табл. 10, на рис. 7.

Как видно из табл. 10, рис. 7, нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени чаще возникают на втором месяце лечения.

Частота развития нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 11.

Как видно из табл. 11, нежелательные явления особого интереса были выявлены у 19 (7,6%) пациентов.

Таким образом, серьезные нежелательные явления и нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени возникают при применении мКРЛ, однако они возникают редко (у 13,2% и 7,6% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения. Надлежащий мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений являются важным компонентом надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

Таблица 10
Количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Table 10
Number of grade 3 and grade 4 adverse events of special interest by month of treatment in patients included into the study

Месяц лечения	Количество НЯИ 3-й и 4-й степени	Удельный вес, %
Месяц 1	2	7,4
Месяц 2	6	22,2
Месяц 3	4	14,8
Месяц 4	2	7,4
Месяц 5	4	14,8
Месяц 6	1	3,7
Месяц 7	2	7,4
Месяц 8	3	11,1
Месяц 9	3	11,1
Всего	27	100,0

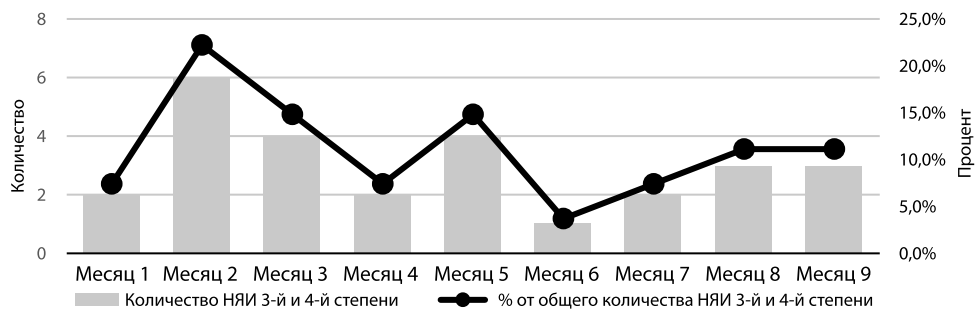


Рис. 7. Количество нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование
Fig. 7. Number of grade 3 and 4 adverse events of special interest by month of treatment in patients included into the study

Таблица 11
Частота развития нежелательных явлений особого интереса 3-й и 4-й степени у пациентов, включенных в исследование (n=250)
Table 11
The incidence of grade 3 and 4 adverse events of special interest in patients included into the study (n=250)

Количество нежелательных явлений особого интереса	Количество пациентов	Удельный вес, %
Не было нежелательных явлений особого интереса	231	92,4
1 нежелательное явление особого интереса	13	5,2
2 нежелательных явления особого интереса	4	1,6
3 нежелательных явления особого интереса	2	0,8
Количество пациентов, у которых выявлены нежелательные явления особого интереса	19	7,6

■ **ВЫВОДЫ**

- 1. Эффективность модифицированных коротких режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом высокая, составила, по предварительным данным, 91,1% (225/247). Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.
- 2. Серьезные нежелательные явления и нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени возникают при применении мКРЛ, однако они возникают редко (у 13,2% и 7,6% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения.
- 3. Надлежащий мониторинг и ведение серьезных нежелательных явлений – важный компонент надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO 2020 Global TB Report, 20 October 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian> (accessed 27 June 2022).
2. World Health Organization (WHO). WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025, 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341980/9789240029439-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
3. Halleux C.M., Falzon D., Merle C. (2018) The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis *Eur Respir J*, vol. 51, no 3, pp. 1–5. doi: 10.1183/13993003.01643-2017
4. US Food and Drug Administration (FDA). Drug Approval Package. SIRTURO (bedaquiline) 100 mg Tablets. Company: Janssen Research and Development, LLC. Application No. 204384, 28 December 2012. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000TOC.cfm (accessed 27 June 2022).
5. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Deltyba, 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba> (accessed 27 June 2022).
6. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Sirturo, 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo> (accessed 27 June 2022).
7. European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Dovprela (previously Pteromanid FGK), 2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk> (accessed 27 June 2022).
8. World Health Organization (WHO). The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance, 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf (accessed 27 June 2022).
9. World Health Organization (WHO). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance, 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTML_TB_2014.23_eng.pdf (accessed 27 June 2022).
10. World Health Organization (WHO). The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents, 2016. Available at: Interim policy guidance. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
11. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
12. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332398/9789240006997-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
13. World Health Organization (WHO) (2018) Global status report on alcohol and health 2018. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf> (accessed 27 June 2022).



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.013>
УДК 616-002.5:579.873.21:615.281873.21]-07



Солодовникова В.В.¹, Скрягин А.Е.², Исайкина Я.И.³, Гуревич Г.Л.¹, Ветушко Д.А.¹,
Климук Д.А.¹, Дюсьмикеева М.И.¹, Печинский Д.Г.¹, Новикова М.А.³, Метелица Л.И.¹,
Скрягина Е.М.¹, Рогова З.И.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Центр исследований и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Применение аутологичных мезенхимальных стромальных клеток для лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Солодовникова В.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Дюсьмикеева М.И., Климук Д.А.; концепция и дизайн исследования – Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М.; концепция и дизайн исследования, обработка материала – Исайкина Я.И., Новикова М.А.; сбор материала – Ветушко Д.А., Печинский Д.Г., Метелица Л.И.

Подана: 03.10.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: trimige@inbox.ru

Резюме

Постоянно продолжают поиски новых эффективных методов лечения пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Одним из перспективных путей в этом направлении является применение клеточной терапии мезенхимальными стромальными клетками (МСК), в результате которой восстанавливается популяция стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких. Провести оценку эффективности применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ. В исследование было включено 60 пациентов от 18 до 65 лет с МЛУ-ТБ при отсутствии тяжелых острых и хронических сопутствующих заболеваний, аутоиммунных и аллергических заболеваний в фазе обострения, находившихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии с 2009 по 2018 г. На фоне противотуберкулезного лечения пациентам с МЛУ-ТБ проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение аутологичных МСК. Некоторым пациентам с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) введение аутологичных МСК проводили дважды (10 пациентов). У всех пациентов была выявлена устойчивость к R, при этом 23,5% составляли пациенты с устойчивостью только к препаратам 1-го ряда (изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду) и 63,5% составляли пациенты с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). У 30% пациентов определялась положительная микроскопия мазка. Двустороннее поражение легких отмечалось у 33% пациентов, и у 73% определялись полости распада. На фоне противотуберкулезного лечения пациентам с МЛУ-ТБ проводилось забор костного

мозга, а затем внутривенное введение аутологических МСК. Среднее значение мононуклеарных клеток, выделенное из костного мозга пациентов с МЛУ-ТБ, составило 323×10^6 , при этом среднее значение аутологических МСК, полученных для введения пациентам, было 68×10^6 . В среднем клеточная доза составила $1 \times 10^6/\text{кг}$ веса пациента. Длительность культивации МСК в среднем было 35 дней. Эффективность лечения в когорте была очень высокой и составила 90%, кроме этого, у всех пациентов, успешно излечившихся от ТБ с применением аутологических МСК, рецидивов туберкулеза зарегистрировано не было. Наши результаты показывают высокую эффективность применения аутологических МСК у пациентов с МЛУ-ТБ. В настоящее время продолжаются исследования в этой области у пациентов, находящихся на коротких режимах лечения МЛУ-ТБ, с применением бедаквилина и претоманида и введением аутологических МСК.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, мезенхимальные стромальные клетки, эффективность лечения

Solodovnikova V.¹, Skrahin A.², Isaikina Y.³, Hurevich H.¹, Vetushko D.¹, Klimuk D.¹,
Dziusmikeyeva M.¹, Pechinski D.¹, Novikova M.³, Metelitsa L.¹, Skrahina A.¹, Rohava Z.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Application of Autologous Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Patients with Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, collection and processing of material, data analysis, text writing, editing – Solodovnikova V.; research concept and design, data analysis, text writing, editing – Dziusmikeyeva M., Klimuk D.; research concept and design – Hurevich H., Skrahin A.; research concept and design, processing of the material – Isaikina Y., Novikova M.; collection of the material – Vetushko D., Pechinski D., Metelitsa L.

Submitted: 03.10.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: trimige@inbox.ru

Abstract

The search for new effective treatments for patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is ongoing. One of the most promising ways in this direction is the use of cell therapy with mesenchymal stromal cells (MSCs), which restores the population of stromal cells in various organs, including the lungs. To evaluate the effectiveness of autologous MSCs in MDR-TB patients. The study included 60 patients aged 18 to 65 years with MDR-TB in the absence of severe acute and chronic comorbidities, autoimmune and allergic diseases in the acute phase, who were treated at the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology (RSPC PIF) since 2009 year to 2018. On the background of anti-tuberculosis treatment, patients with MDR-TB underwent bone



marrow sampling and then intravenous injection of autologous MSCs. Some patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) received autologous MSCs twice (10 patients). All patients were resistant to R, with 23.5% of patients with resistance to only 1st line drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and pyrazinamide) and 63.5% of patients with additional resistance to fluoroquinolones (ofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Positive smear microscopy was determined in 30% of patients. Bilateral lung involvement was noted in 33% of patients, and 73% had disintegration cavities. Against the background of anti-tuberculosis treatment, patients with MDR-TB underwent bone marrow sampling, and then intravenous administration of autologous MSCs. The average value of mononuclear cells isolated from bone marrow of MDR-TB patients was 323×10^6 , while the average value of autologous MSCs obtained for administration to patients was 68×10^6 . The average cell dose was 1×10^6 /kg patient weight. The cultivation duration of MSCs, on average, was 35 days. Treatment efficiency in the cohort was very high and amounted to 90%, in addition, all patients who were successfully cured of TB with autologous MSCs had no recurrence of tuberculosis. Our results show high efficacy of autologous MSCs in patients with MDR-TB. At present, studies in this area are continuing in patients on short MDR-TB treatment regimens with bedaquiline and pretomanid and administration of autologous MSCs.

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, mesenchymal stromal cells, treatment efficacy

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, вызываемый микобактериями туберкулеза, устойчивыми одновременно к изониазиду и рифампицину, является в настоящее время серьезной проблемой. Возможности применения химиотерапии при МЛУ-ТБ ограничены, а результаты лечения крайне неудовлетворительны [1]. Актуальность проблемы МЛУ-ТБ обусловлена высокой заболеваемостью, смертностью, неудовлетворительными результатами лечения этой формы заболевания и отрицательным влиянием на общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу (ТБ) в мире и в Республике Беларусь [2].

Кроме использования новых противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС), у пациентов с МЛУ-ТБ продолжают поиски иных эффективных методов воздействия на иммунологические и регенеративные процессы организма. Одним из перспективных путей в этом направлении является применение клеточной терапии мезенхимальными стромальными клетками (МСК), в результате которой восстанавливается популяция стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких [3]. МСК являются источником цитокинов и ростовых факторов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, а также в регенерации поврежденной ткани легкого [4].

Установлено, что МСК обладают следующими свойствами:

1. Противомикробная активность. МСК костного мозга человека обладают прямой антимикробной активностью, которая проявляется через секрецию человеческого антимикробного пептида кателицидина hCAP-18/LL-37 [5]. Кроме этого,

противомикробная активность происходит за счет фермента, катаболизирующего триптофан-индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) [6]. МСК генерируют многочисленные прямые и непрямые иммунологически опосредованные антимикробные факторы, которые в совокупности помогают устранить хронические бактериальные инфекции при терапевтическом введении клеток [7].

2. Репаративный эффект. МСК секретируют антифибротические и антиапоптотические факторы, которые потенциально могут восстанавливать поврежденные ткани [8]. Кроме того, МСК секретируют множество цитокинов и факторов роста, обладающих как паракринной, так и аутокринной активностью. Эти секретируемые биоактивные факторы подавляют локальную иммунную систему, ингибируют фиброз (образование рубцов) и апоптоз, усиливают ангиогенез и стимулируют митоз и дифференцировку внутренних репаративных или стволовых клеток [9].

Применение аутологических МСК для различных клинических целей показало клиническую безопасность продукта для пациентов. Имеются данные об успешном использовании МСК при туберкулезе с множественной лекарственной устойчивостью МЛУ-ТБ [10].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное ретроспективное исследование было включено 60 пациентов с МЛУ-ТБ, находившихся на лечении МЛУ-ТБ в Республиканском научно-практическом центре пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦ Пиф) с 2009 по 2018 г. Критерием включения

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов с МЛУ-ТБ, которым были введены аутологичные МСК на фоне противотуберкулезного лечения, 2009–2018 гг., Беларусь (n=60)
Baseline demographic and clinical characteristics of MDR-TB patients who were injected with autologous MSCs against the background of antituberculosis treatment, 2009–2018, Belarus (n=60)

А. Демографические характеристики			
Характеристики		n	%
Возраст в годах, средний (СО)		31	(8,7)
Пол	Мужской	29	48
	Женский	31	52
Тип проживания	Городской	35	58
	Сельский	25	42
Образование	Высшее образование	12	20
	Среднее специальное	27	45
	Среднее образование	21	35
Работа	Да	30	50
	Нет	30	50
Неработающие	Декретный отпуск	7	12
	Инвалидность	8	13
	Студенты	5	8
	Не работают	10	17
Курение	Да	15	25
	Нет	45	35



Окончание таблицы

В. Клинические характеристики			
Характеристики		n	%
Сопутствующие заболевания	Да	23	38
	Нет	37	62
История лечения ТБ	Впервые выявленный	24	40
	Ранее леченый	36	60
Бактериологическое подтверждение	Да	60	100
	Нет	0	0
Результат исходной микроскопии мазка	Положительный	18	30
	Отрицательный	43	70
Результат исходной культуры	Положительный	60	100
	Отрицательный	0	0
Тип лекарственной устойчивости	МЛУ	14	23,5
	МЛУ + фторхинолоны	5	8,5
	МЛУ + инъекционные	8	13
	ШЛУ	33	55
Локализация ТБ	Легочный	60	100
	Внелегочный	0	0
Объем поражения легких	Двусторонний	20	33
	Односторонний	40	67
Наличие полостей распада	Да	44	73
	Нет	16	27
ПТЛС, включенные в режим лечения	Бедаквилин (Bdq)	12	20
	Деламанид (Dlm)	4	7
	Бедаквилин (Bdq) + деламанид (Dlm)	3	7
	Офлоксацин (Ofx)	6	10
	Левифлоксацин (Lfx)	26	43
	Моксифлоксацин (Mfx)	19	32
	Линезолид (Lzd)	17	28
	Клофазимин (Cfz)	13	22
	Циклосерин (Cs)	48	80
	Амикацин (Am)	3	5
	Канамицин (Km)	6	10
	Капреомицин (Cm)	39	65
	Протионамид/этионамид (Pto/Eto)	50	83
	Имипенем/циластатин (Imp)+ Амоксициллин / клавулановая кислота (Amx/Clv)	12	20
	Клавулановая кислота (Amx/Clv)	13	22
	Кларитромицин (Clr)	5	8
	Пимразинамид (Z)	20	33

Примечания: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ПТЛС – противотуберкулезные лекарственные средства; ТБ – туберкулез; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; СО – стандартное отклонение; R – устойчивость к рифампицину.

было наличие у пациента лекарственно-устойчивого туберкулеза легких. Критериями исключения были наличие тяжелых острых и хронических сопутствующих заболеваний; наличие аутоиммунных и аллергических заболеваний в фазе обострения; беременность и лактация; алкоголизм или наркомания у пациента. Лечение началось республиканским консилиумом по лечению МЛУ-ТБ на основе модели лекарственной чувствительности. Противотуберкулезное лечение пациенты получали с учетом руководства по лечению туберкулеза Министерства здравоохранения Республики Беларусь и рекомендаций ВОЗ. Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие.

Из образцов мокроты проводились следующие исследования: микроскопия мокроты, молекулярно-генетические исследования (GeneXpert MTB/RIF, LPA), посевы на плотные и жидкие питательные среды для определения МБТ и модели лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда.

На фоне противотуберкулезного лечения пациентам с МЛУ-ТБ проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение аутологических МСК. Некоторым пациентам ($n=10$) с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) введение аутологических МСК проводили дважды.

Получение МСК. Аутологичные МСК получали из костного мозга пациентов с МЛУ-ТБ. Эксфузию костного мозга в объеме 60–80 мл проводили посредством костномозговой пункции под местной анестезией. Мононуклеарные клетки выделяли на Гистопаке плотностью $1,077$ (Sigma, США), дважды отмывали в 0,9% растворе NaCl, ресуспендировали в IMDM с 10% ЭТС (Invitrogen, США) и переносили в концентрации $2-3 \times 10^6$ /мл во флакон объемом 175 см^2 (Sarstedt, Германия). Клетки инкубировали при 37°C в 5% CO_2 . При 80–90% покрытии поверхности флакона прикрепленными клетками их дезаггезировали при помощи 0,25% трипсин-ЭДТА (Invitrogen, США). Полученную первичную культуру МСК пересеживали в новые флаконы 175 см^2 (I пассаж) и культивировали при разных условиях: в первом случае полная культуральная среда состояла из IMDM с 10% ЭТС; во втором случае полная культуральная среда состояла из IMDM с добавлением 5% лизата тромбоцитов и гепарина.

МСК экспандировали на протяжении 2–3 пассажей для получения эффективного количества МСК с клеточностью не менее 1×10^6 /кг веса пациента. Клетки дважды отмывали в NaCl, концентрировали и переносили в шприц в 0,9% растворе NaCl в объеме 20 мл для введения пациенту. Аутологичные МСК были идентифицированы на проточном цитофлуориметре на наличие поверхностных маркеров CD90, CD105, CD73, характерных для МСК. Обязательным требованием являлось исследование культуры МСК на стерильность по всему спектру бактериальной и вирусной контаминации.

Для проведения процедуры введения аутологических МСК пациентов переводили в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), где начинали мониторинг жизненных функций (ЭКГ, артериальное давление, пульс, частота дыхания, SpO_2). Мониторинг в условиях ОИТР продолжали не менее 2 часов после реинфузии, после чего пациентов переводили в туберкулезное отделение под наблюдение персонала отделения.

Необходимо отметить преимущества внутривенного введения клеточного материала: является наиболее безопасным способом введения клеток в организм



по сравнению с внутриартериальным, интратрахеальным, внутриопухолевым и другими методами доставки клеток; дает возможность применять МСК в высоких дозах в течение длительного времени по сравнению с вышеперечисленными методами; отсутствует необходимость хирургического вмешательства, т. е. меньшая травматичность операции; дает возможность повторного введения МСК для усиления эффекта; обеспечивает доставку МСК в зону поражения в связи с наличием на МСК рецепторов CXCR4 и CCR7. В первые сутки после внутривенной трансплантации МСК в основном обнаруживаются в легких.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастной состав пациентов был представлен от 18 до 50 лет. Среди пациентов 48% составляли мужчины. 40% пациентов были впервые выявленные, ранее не получавшие лечения по поводу туберкулеза. У всех пациентов установлена устойчивость к рифампицину (R), при этом 23,5% составляли пациенты с устойчивостью только к препаратам 1-го ряда (изониазиду, рифампицину, этамбутолу и пиразинамиду) и 63,5% составляли пациенты с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин). У 30% пациентов наблюдалась положительная микроскопия мазка, причем у всех пациентов было массивное бактериовыделение. Двустороннее поражение легких отмечалось у 33% пациентов, у 73% определялись полости распада.

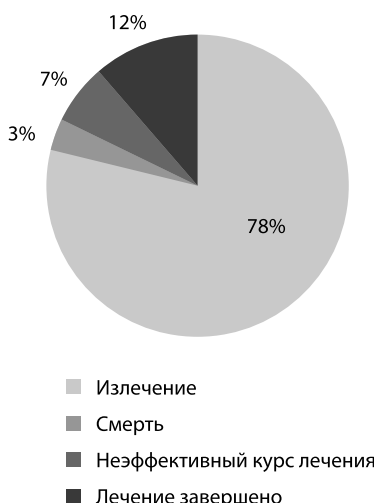
Лечение пациентов с МЛУ-ТБ состояло из интенсивной фазы, продолжительностью 6–8 месяцев, и фазы продолжения лечения – 12–14 месяцев. Пациенты были госпитализированы в РНПЦ ПиФ на срок не менее четырех месяцев во время интенсивной фазы лечения. После завершения интенсивной фазы лечения пациентов выписывали на амбулаторный этап по месту жительства. Всем пациентам проводилось тестирование на ВИЧ.

В связи с тем, что применение новых ПТЛС (бедаквилина и деламаида) началось в республике с 2015–2016 гг., соответственно, доля пациентов, получавших новые ПТЛС, составила всего 22%.

Ответ на лечение оценивался ежемесячно путем проведения микроскопии мазка, посева мокроты на плотные питательные среды и клинического обследования. Рентгенография органов грудной клетки выполнялась каждые три месяца во время интенсивной фазы и каждые шесть месяцев во время фазы продолжения. Анализы крови проводились ежемесячно для диагностики и своевременного лечения нежелательных явлений, включая электролитные нарушения, анемию, тромбоцитопению, лейкопению, тесты функции печени и почек.

Среднее значение мононуклеарных клеток, выделенное из костного мозга пациентов с МЛУ-ТБ, составило 323×10^6 , при этом среднее значение аутологичных МСК, полученных для введения пациентам, было 68×10^6 . В среднем клеточная доза составила 1×10^6 /кг веса пациента. Длительность культивации МСК в среднем была 35 дней.

Результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ с применением аутологичных МСК представлены на рисунке, из которого видно, что успех лечения (излечение + лечение завершено) был очень высоким и составил 90%.



**Результаты лечения пациентов с ЛУ-ТБ с применением аутологичных МСК в период с 2009 по 2018 г.
Results of treatment of patients with DR-TB, using autologous MSCs from 2009 to 2018**

Для сравнения, по данным республиканского регистра «Туберкулез», эффективность лечения пациентов с МЛУ-ТБ, начавших лечение в 2014 г., составила 54%. У пациентов, начавших лечение в 2018 г. (часть пациентов получала новые ПТЛС), эффективность лечения составила 74%. Случаи смертельного исхода были связаны с неэффективностью проводимого противотуберкулезного лечения и прогрессированием туберкулеза.

Необходимо отметить, что на момент окончания II квартала 2022 г. у всех пациентов, успешно излечившихся от ТБ с применением аутологичных МСК, рецидивов туберкулезного процесса зарегистрировано не было.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты показывают высокую эффективность применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ. Аутологичные МСК не только способствовали излечению МЛУ-ТБ, но и оказывали противорецидивное действие. В настоящее время продолжаются исследования в этой области. Аутологичные МСК используются у пациентов, находящихся на коротких режимах лечения МЛУ-ТБ, с применением бедаквилина и претоманида.



■ ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization (2019) *Global tuberculosis report 2019*. Geneva: World Health Organization. Available from: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Kral'ko V.YA., Klimuk D.A., Gurevich G.L. et al. (2017) Epidemiologiya tuberkuleza s shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu v respublike Belarus'. Proceedings of the *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya «Novye podhody k diagnostike i lecheniyu tuberkuleza»* (Minsk, Belarus, December 11–12, 2017), pp. 10–16 (In Russian).
3. Rankin S. (2012) Mesenchymal stem cells. *S. Thorax*, vol. 67, no 6, pp. 565–566.
4. Korbli M., Estrov Z. (2003) Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept. *N. Engl. J. Med.*, vol. 349, pp. 570–582.
5. Moravej A., Kouhpayeh A., Geramizadeh B. et al. (2019) The Effect of Mesenchymal Stem Cells on the Expression of IDO and Qa2 Molecules in Dendritic Cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, vol. 9, no 1, pp. 56–63. doi:10.15171/apb.2019.007
6. Meisel R., Brockers S., Heseler K. et al. (2011) Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Leukemia*, vol. 25, pp. 648–654.
7. Chow L., Johnson V., Impastato R. et al. (2019) Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells. *Stem Cells Transl. Med.*, vol. 9, no 2, pp. 235–249. doi: 10.1002/sctm.19-0092.
8. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M. et al. (2010) Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.*, vol. 4, no 3, pp. 214–222.
9. Caplan A., Dennis J.E. (2006) Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell Biochem.*, vol. 98, no 5, pp. 1076–1084.
10. Skrahin A., Jenkins H.E., Hurevich H. et al. (2016) Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Mycobacteriol.*, vol. 1, pp. 23. doi: 10.1016 / j.ijmyco.2016.11.018.



Ветушко Д.А.¹, Скрягина Е.М.¹, Жаворонок С.В.², Глинская Т.Н.¹, Будник О.А.¹,
Дюсьмикеева М.И.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Эффективность противотуберкулезного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Ветушко Д.А.; концепция и дизайн исследования – Скрягина Е.М., Жаворонок С.В., Глинская Т.Н.; обработка материала – Будник О.А.; написание текста, редактирование – Дюсьмикеева М.И.

Подана: 14.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: vetushko@bk.ru

Резюме

Преобладание в структуре заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь случаев, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя, делает особенно актуальным совершенствование профилактики и лечения заболевания у иммунокомпрометированных лиц, включая пациентов с коморбидными вирусными инфекциями, такими как ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С. Проведен ретроспективный анализ эффективности противотуберкулезного лечения пациентов с тройной коинфекцией – лекарственно-устойчивый туберкулез, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС), находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2016–2020 гг. и продолживших лечение в противотуберкулезных организациях здравоохранения по месту жительства (всего 53 пациента, в том числе 44 мужчины и 9 женщин) с использованием «старых» и «новых» схем лечения. Все пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом характеризовались наличием бактериовыделения. У 33 (62,3%) пациентов бактериовыделение было установлено при проведении микроскопии и культурального исследования мокроты, у 20 (37,7%) – только при проведении культурального исследования мокроты. Диагноз ВИЧ-инфекции у 24 из 53 пациентов (45,3%) был установлен в течение первого года на момент выявления туберкулеза, у 28 (52,8%) – от 3 до 10 лет, у 1 пациента с впервые выявленным туберкулезом длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составила 22 года (1,9%). Установлено, что противотуберкулезные схемы лечения с использованием новых и перепрофилированных лекарственных средств у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС по сравнению со «старыми» схемами, применяемыми ранее, были более эффективными по критерию «достижение абациллирования» (в 1,3 раза, $\chi^2=4,908$; $p=0,027$) и характеризовались более низкой летальностью ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$) с наличием тенденций более частого развития нежелательных



явлений (в 1,1 раза, $p > 0,05$) и более высокой эффективности по критерию «излечен» (в 1,4 раза, или $73,7 \pm 7,2\%$, $p > 0,05$).

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, эффективность противотуберкулезного лечения

Vetushko D.¹, Skrahina A.¹, Zhavoronok S.², Glinskaya T.¹, Budnik O.¹, Dziusmikeyeva M.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Efficacy of Anti-Tuberculosis Treatment for Drug Resistant Tuberculosis Combined with HIV and Virus Hepatitis C

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, collection and processing of material, data analysis, text writing, editing – Vetushko D.; concept and design of research – Skrahina A., Zhavoronok S., Glinskaya T.; material processing – Budnik O.; text writing, editing – Dziusmikeyeva M.

Submitted: 14.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: vetushko@bk.ru

Abstract

The predominance of cases caused by drug-resistant strains of the pathogen in the structure of tuberculosis incidence in the Republic of Belarus makes it especially important to improve the prevention and treatment of the disease in immunocompromised individuals, including patients with comorbid viral infections such as HIV infection and chronic viral hepatitis C. A retrospective analysis of the effectiveness of anti-tuberculosis treatment of patients with triple co-infection – drug-resistant tuberculosis, HIV infection, chronic viral hepatitis C, who were treated at the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology" in 2016–2020 and continued treatment in anti-tuberculosis healthcare organizations at the place of residence (a total of 53 patients, including 44 men and 9 women) using "old" and "new" treatment regimens. All patients with drug-resistant tuberculosis were characterized by the presence of bacterial excretion. 33 (62.3%) patients, bacterial excretion was established during microscopy and sputum culture, in 20 (37.7%) – only during sputum culture. The diagnosis of HIV infection in 24 out of 53 patients (45.3%) was established within the first year at the time of detection of tuberculosis, in 28 (52.8%) – from 3 to 10 years, in 1 patient with newly diagnosed tuberculosis, the duration HIV infection was 22 years (1.9%). It was established that anti-tuberculosis treatment regimens with using new and repurposed drugs in DR-TB/HIV/CVHC patients compared to the "old" regimens used previously were more effective in terms of "achieving abacillation" (by 1.3 times, $\chi^2 = 4.908$; $p = 0.027$) and were characterized by lower mortality ($\chi^2 = 4.908$; $p = 0.027$) with tendencies for more frequent development of adverse events (1.1 times, $p > 0.05$) and higher efficiency according to the criterion "cured" (by 1.4 times or $73.7 \pm 7.2\%$, $p > 0.05$).

Keywords: drug-resistant tuberculosis, HIV infection, chronic viral hepatitis C, effectiveness of anti-tuberculosis treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Преобладание в структуре заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь случаев, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя туберкулеза (ЛУ-ТБ), делает особенно актуальным совершенствование профилактики и лечения заболевания у иммунокомпрометированных лиц, включая пациентов с коморбидными вирусными инфекциями, такими как ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С (ХВГС).

С одной стороны, все вышеназванные инфекционные заболевания, как правило, имеют прогрессирующее течение и высокий риск неблагоприятного исхода при отсутствии терапии [1].

С другой стороны, лекарственные средства, используемые для противотуберкулезного лечения, для комплексного лечения ВИЧ-инфекции (сочетание антиретровирусной терапии с другими лекарственными средствами) и химиотерапии прямыми противовирусными препаратами (лечение ХВГС), имеют противопоказания и вызывают нежелательные явления, их совместный прием дополнительно потенцирует опасность неблагоприятного лекарственного взаимодействия [1].

У пациентов с наличием ХВГС как третьего инфекционного заболевания всегда имеется значимый риск развития клинических симптомов, являющихся противопоказанием для проведения химиотерапии противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС) (в соответствии с действующим клиническим протоколом противопоказанием, в частности, являются выраженное повышение сывороточной активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, другие признаки активности цитолитического и/или холестатического синдрома) [2].

Все вышесказанное определяет необходимость выбора в процессе лечения каждого пациента с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС прежде всего стартового приоритета лечения инфекций (единовременное, ступенчатое или последовательное лечение) с оценкой взаимодействия лекарственных средств на основе новейших международных подходов и результатов тщательного мониторинга нежелательных явлений [3–5].

Сотрудниками РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (в тесном сотрудничестве с врачами-инфекционистами и при поддержке ОО «Врачи без границ» (MSF)) начиная с 2018 года накоплен определенный опыт приоритетного проведения этиотропной терапии туберкулеза у пациентов с сочетанием лекарственно-устойчивого туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ХВГС. Противотуберкулезное лечение пациентов в соответствии с моделью лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза первоначально проводилось с использованием так называемых старых схем назначения ПТЛС [4, 6], а позднее – «новых» схем, содержащих бедаквилин и/или деламанид и/или перепрофилированные ПТЛС (линезолид, клофазимин), фторхинолоны и циклосерин [2, 4].

С перечисленных выше позиций (более высокая, чем при лечении одного заболевания, вероятность развития нежелательных явлений и неблагоприятных исходов)



представляется важным оценить в недавней ретроспективе эффективность противотуберкулезного лечения пациентов с тремя инфекционными заболеваниями в группах с использованием как «старых», так и «новых» схем химиотерапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ретроспективный анализ эффективности противотуберкулезного лечения пациентов с тройной коинфекцией (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС) с использованием «старых» и «новых» схем лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ медицинской документации (медицинских карт стационарного пациента, карт лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ), форма № 081/2-у) пациентов с тройной коинфекцией – ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС, находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2016–2020 гг. и продолживших лечение в противотуберкулезных организациях здравоохранения по месту жительства (всего 53 пациента, в том числе 44 мужчины и 9 женщин). Медианный возраст пациентов (Ме [25; 75]) составил полных лет – 41 [38; 46], в том числе у мужчин – 41 [37,75; 47], у женщин – 42 [38; 43], достоверные различия в гендерных группах отсутствовали, $p > 0,05$.

Диагноз «активный туберкулез легких» был установлен на основании клинико-лабораторных данных: признаков интоксикации, респираторной симптоматики, рентгенологической картины, характерной для туберкулеза, микробиологического исследования (наличия *M. tuberculosis* в мокроте). Всем пациентам были проведены микроскопическое исследование мазка мокроты с окраской по Цилю – Нильсену, культуральное исследование (посев на плотные и в жидкие питательные среды в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960), молекулярно-генетические исследования мокроты методом Xpert MTB/Rif и гибридизации с ДНК-зондами (LPA), тест лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к ПТЛС.

Пациенты получали назначенную врачами-инфекционистами антиретровирусную терапию (АРТ) ВИЧ-инфекции (при выявлении ВИЧ-инфекции впервые в условиях фтизиатрического стационара лечение назначалось через две недели); противотуберкулезное лечение (по «старым» или «новым» схемам) в соответствии с моделью лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза назначалось по решению консилиума по организации и лечению множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ), этиотропное лечение вирусного гепатита С не проводилось.

Подробная информация об общем перечне схем химиотерапии с перечислением ПТЛС (2 «старые» схемы и 4 «новые» схемы) и компонентов антиретровирусной терапии и/или иных лекарственных средств для лечения ВИЧ-инфекции, включая число пациентов, получавших соответствующее лечение, приведена в табл. 1.

Систематизация материала, учитывая небольшое число наблюдений, проводилась в двух группах пациентов в зависимости от получаемой схемы лечения туберкулеза: леченные по «старым» схемам – 15 пациентов; по «новым» схемам – 38 пациентов.

В каждой из групп были выделены пациенты с впервые выявленным туберкулезом и повторно леченные (сюда включались лица, ранее получавшие лечение ПТЛС,

Таблица 1
Схемы противотуберкулезного лечения и антиретровирусной терапии, назначенные пациентам с тройной коинфекцией (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС) с учетом типа лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза, n=53
Table 1

Anti-tuberculosis drugs and antiretroviral therapy regimens prescribed to patients with triple co-infection (drug-resistant tuberculosis / HIV infection / chronic viral hepatitis C) taking into account the type of drug sensitivity of the causative agent of tuberculosis, n=53

Группа лечения, число наблюдений	Схемы противотуберкулезного лечения и сроки их применения	Тип лекарственной чувствительности в группе лечения	Схемы антиретровирусной терапии
Группа 1 – «старые» схемы, n=15			
Подгруппа 1.1, n=10	Fq (Lfx) + Z Pto PAS Cm Cs и др., 18 месяцев	МЛУ МЛУ+In	EFV + TDF/FTC или 3TC/ AZT + DTG
Подгруппа 1.2, n=5	LZD + Fq (Mfx) + Imp/Cst Amx/Clv Pto PAS Cm Cs, 18–20 месяцев	МЛУ МЛУ+In ШЛУ	3TC/AZT или EFV + TDF / FTC
Группа 2 – «новые» схемы, n=38			
Подгруппа 2.1, n=11	DLM + LZD + Fq + Amx/Clv Cfz Imp/Amx Cs Cm Dlm, 18–20 месяцев	МЛУ МЛУ+In МЛУ+Fq ШЛУ	EFV или LPV/r + 3TC AZT или TDF / FTC
Подгруппа 2.2, n=17	Bdq + LZD + Fq + Cfz Cs Amx/Clv Imp, от 9 до 18–20 месяцев	МЛУ МЛУ+In МЛУ+Fq ШЛУ	NVP, или LPV/r, или DTG + TDF / FTC или 3TC / AZT
Подгруппа 2.3, n=9	Dlm + Bdq + LZD + Fq Amx/Clv Cfz Imp/Amx Cs Cm, 20 месяцев	МЛУ+In МЛУ+Fq ШЛУ	NVP или DTG + FTC/TDF или 3TC / AZT
Подгруппа 2.4, n=1	Pa + Bdq + Lzd + Cfz, 5,5 месяца	МЛУ+Fq	DTG + FTC / TDF

Примечания: Am – амикацин; Amx/Clv – амоксициллин/клавулановая кислота; Bdq – бедаквилин; Dlm – деламанид; Eto – этионамид; FQ – фторхинолоны (Lfx, Mfx); I – инъекционные ПТЛС (Am, Km, Cm); H – изониазид; Imp – имипенем/циластатин; Km – канамицин; Cm – каприомицин; Cfz – клофазимин; Lfx – левофлоксацин; Lzd – линезолид; Mfx – моксифлоксацин; Pto – протинамид; R – рифампицин; Cs – циклосерин; Z – пиразинамид; Pa – претоманид; PAS – ПАСК; EFV – эфавиренз; TDF – тенофовир; FTC – эмтрицитабин; DTG – долутеграви́р, LPV/r – лопинавир/ритонавир; 3TC – ламивудин; AZT – зидовудин; NVP – невирапин; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

независимо от факта завершения лечения, то есть лица с неудачей в лечении, с рецидивом, с потерей для наблюдения), их распределение приведено в табл. 2.

Состав сравниваемых групп был сопоставим по квотам лиц с впервые выявленным туберкулезом и повторно леченных пациентов. Сравнимые группы и подгруппы были также сопоставимы по половозрастному составу и форме туберкулеза. У пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС преобладали распространенные формы туберкулеза легких (92,4±3,6%, p<0,05): инфильтративный туберкулез с поражением более 2 сегментов был выявлен у 34 (64,2%) пациентов, диссеминированный – у 15 (28,3%).

Анализировались результаты мониторинга нежелательных явлений и результаты их коррекции, клинико-лабораторные данные, отражающие течение каждой из трех коморбидных инфекций, исходы лечения туберкулеза.



Таблица 2
Распределение пациентов с тройной коинфекцией (лекарственно-устойчивый туберкулез / ВИЧ-инфекция / хронический вирусный гепатит С)
Table 2
Distribution of patients with triple co-infection (drug-resistant tuberculosis / HIV infection / chronic viral hepatitis C)

Схема противотуберкулезного лечения	Пациенты с активным туберкулезом		
	Впервые выявленные, n=30	Повторно леченные, n=23	Всего
«Старые» схемы	9 (60,0%)	6 (40,0%)	15 (100%)
«Новые» схемы	21 (55,3%)	17 (44,7%)	38 (100%)
Итого	30 (56,6%)	23 (43,4%)	53 (100%)

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом характеризовались наличием бактериовыделения. У 33 (62,3%) пациентов бактериовыделение было установлено при проведении микроскопии и культурального исследования мокроты, у 20 (37,7%) – только при проведении культурального исследования мокроты.

Диагноз ВИЧ-инфекции у 24 из 53 пациентов (45,3%) был установлен в течение первого года на момент выявления туберкулеза, у 28 (52,8%) – от 3 до 10 лет, у 1 пациента с впервые выявленным туберкулезом длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составила 22 года (1,9%). Пациентам определяли уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ и содержания CD4-клеток в условиях фтизиатрического стационара, что позволило мониторировать эффективность антиретровирусной терапии.

Пациенты, получающие антиретровирусную терапию, демонстрировали достоверно не определяемую вирусную нагрузку РНК ВИЧ по сравнению с пациентами, не получавшими специфического лечения ВИЧ-инфекции.

Вирусный гепатит С у 43 пациентов (81,1±5,4%) протекал в изолированном варианте, а у части пациентов (18,9±5,4%) наблюдался в микст-варианте: в сочетании с вирусным гепатитом В (8 пациентов, или 15,1±4,9% случаев), в сочетании С+В+D (2 пациента, или 3,8%).

Информация об исследовании вирусной нагрузки при ВГС и генотипа вируса на момент начала химиотерапии ПТЛС имела менее чем у трети пациентов – у 15 из 53 (28,3%). Анализ результатов определения ВН ВГС у этих 15 пациентов показал, что только трое, или 20,0% обследованных лиц, не нуждались в противовирусной терапии по результатам ПЦР-диагностики (отсутствие ВН, определяемой качественным методом). У 12 из 15 пациентов уровень вирусной нагрузки определялся и являлся основанием для назначения противовирусных препаратов прямого действия.

Поскольку пациенты не получали препараты прямого противовирусного действия для лечения ХВГС, наиболее важным в рамках мониторингования нежелательных явлений при приеме ПТЛС было своевременное выявление признаков токсического гепатита и принятие мер для коррекции данного состояния.

Следует отметить, что и «старые», и «новые» схемы противотуберкулезной химиотерапии включают лекарственные средства с известной гепатотоксичностью: пиразинамид, этионамид/протионамид, ПАСК, бедаквилин, линезолид, клофазимин [2, 7, 8]. При лечении коморбидной ВИЧ-инфекции причиной развития токсического гепатита могут стать ко-тримоксазол и такие компоненты АРТ, как невирапин и др. [1, 6].

Анализ частоты и характера нежелательных явлений с использованием единого методологического подхода (полученные схемы противотуберкулезного лечения, первичные и «повторные» пациенты) позволил оценить изучаемые показатели в указанных группах (табл. 3).

Нежелательные явления той или иной степени тяжести, требующие назначения терапии сопровождения, временной остановки лечения или отмены ПТЛС, регистрировались в 67,9% случаев (36 пациентов), или у 2/3 анализируемой когорты, в том числе у 11 пациентов (73,4%), получавших «старые» схемы лечения, и у 25 пациентов (65,8%), получавших «новые» схемы лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями в изучаемых группах были токсический гепатит (22,1–38,1% пациентов) и миелосупрессия (5,9–23,8% пациентов), реже – нефротоксическое действие. В 60,0% случаев токсический гепатит развивался на первом-втором месяце лечения, у трети пациентов обеих групп – на третьем-четвертом месяце лечения. Развитие токсического поражения печени (которое сопровождалось подъемом уровня печеночных ферментов более чем в 5 раз) привело к временной остановке проведения противотуберкулезной терапии либо к переносу сроков назначения химиотерапии на более длительное время для 10 пациентов – 18,9% от всех пациентов или 58,8% в когорте лиц с токсическим гепатитом.

Помимо вышеперечисленных нежелательных явлений, у пациентов также выявлялись тошнота, аллергические реакции, неврит зрительного нерва, депрессия. Имелась тенденция к более частой регистрации нежелательных явлений у пациентов, получавших «новые» схемы лечения (60,5±7,9%), по сравнению с группой пациентов, получавших «старые» схемы лечения (46,7±13,3%); достоверные различия при использовании параметрических и непараметрических методов статистической оценки отсутствовали ($p>0,05$).

Таблица 3
Нежелательные явления у пациентов с активным туберкулезом
Table 3
Adverse events in patients with active tuberculosis

Нежелательные явления (НЯ)	Пациенты с активным туберкулезом					
	«Старые» схемы			«Новые» схемы		
	Впервые выявленные	Повторно леченные	Всего	Впервые выявленные	Повторно леченные	Всего
Токсический гепатит	2 (22,5%)	2 (33,3%)	4 (26,6%)	8 (38,1%)	5 (29,4%)	13 (34,2%)
Нефротоксическое действие	–	1 (16,7%)	1 (6,7%)	1 (4,8%)	2 (11,8%)	3 (7,9%)
Миелосупрессия	2 (22,2%)	–	2 (13,3%)	5 (23,8%)	1 (5,9%)	6 (15,8%)
Всего НЯ (трех типов)	4 (44,4%)	3 (50,0%)	7 (46,7%)	14 (66,7%)	8 (47,1%)	22 (57,9%)
Всего пациентов / из них с НЯ	9/4	6/3	15/7	21/15	17/13	38/28
Итого / из них умерло	9/2	6/2	15/4	21/1	17/1	38/2
Пациенты без НЯ	3 (33,3%)	1 (16,7%)	4 (26,6%)	5 (23,8%)	8 (47,1%)	13 (34,2%)
Пациенты с НЯ	4 (44,4%)	3 (50,0%)	7 (46,7%)	15 (71,4%)	8 (47,1%)	23 (60,5%)
С НЯ и умершие	6 (66,7%)	5 (83,3%)	11 (73,4%)	16 (76,2%)	9 (52,9%)	25 (65,8%)
Всего пациентов	9 (100%)	6 (100%)	15 (100%)	21 (100%)	17 (100%)	38 (100%)



Клинические критерии эффективности лечения туберкулеза включали срок наступления абациллирования. В совокупной когорте прекращение бактериовыделения в первые два месяца лечения достигнуто у 41,6% пациентов, из них у 11 (20,8%) – на 1-м месяце лечения, у 11 (20,8%) – на 2-м месяце. У 15 (28,3%) пациентов достигнуто абациллирование на 3-м месяце, у 10 (18,9%) пациентов – на 4-м и более месяце лечения.

Распределение пациентов по срокам наступления абациллирования в сравниваемых группах («старые» и «новые» схемы лечения; первично диагностированный туберкулез и повторно леченные пациенты) приведено в табл. 4.

В обеих сравниваемых группах имелась тенденция к наличию более высоких показателей абациллирования у пациентов с впервые выявленным туберкулезом по сравнению с повторно лечеными: для пациентов, получающих «старые» схемы, – 77,8% против 66,7% ($p>0,05$); для пациентов, получающих «новые» схемы, – 95,2% против 94,0% ($p>0,05$). Эффективность достижения абациллирования до 3 месяцев лечения имела тенденцию к более высоким значениям в группе пациентов, получающих «новые» схемы ($76,3\pm6,9\%$), по сравнению с пациентами, получавшими «старые» схемы ($53,3\pm13,3\%$); достоверные различия при использовании параметрических и непараметрических методов статистической оценки отсутствовали ($p>0,05$).

Наиболее высоким был показатель абациллирования в срок до 3 месяцев лечения в подгруппе пациентов, получавших «новые» схемы при впервые выявленном туберкулезе, – $80,9\pm8,8\%$ ($p<0,05$).

Таблица 4
Сроки абациллирования пациентов с активным туберкулезом и коморбидными ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С в зависимости от получаемых схем противотуберкулезного лечения
Table 4
Terms of abacillation of patients with active tuberculosis and comorbid HIV infection and viral hepatitis C, depending on the received anti-tuberculosis treatment regimens

Месяц абацил- лирования	Пациенты с активным туберкулезом						Все пациенты
	«Старые» схемы			«Новые» схемы			
	Впервые выяв- ленные	Повторно леченные	Всего	Впервые выявлен- ные	Повторно леченные	Всего	
До 3 месяцев, в том числе:	6 (66,6%)	2 (33,3%)	8 (53,3%)	17 (80,9%)	12 (70,6%)	29 (76,3%)	37 (69,8%)
– на 1-м меся- це лечения	2 (22,2%)	–	2 (13,3%)	5 (23,7%)	4 (23,5%)	9 (23,7%)	11 (20,8%)
– на 2-м меся- це лечения	2 (22,2%)	–	2 (13,3%)	6 (28,6%)	3 (17,6%)	9 (23,7%)	11 (20,8%)
– на 3-м меся- це лечения	2 (22,2%)	2 (33,3%)	4 (26,6%)	6 (28,6%)	5 (29,4%)	11 (28,9%)	15 (28,3%)
На 4-м месяце лечения и позднее	1 (11,2%)	2 (33,3%)	3 (20,0%)	3 (14,3%)	4 (23,5%)	7 (18,4%)	10 (18,9%)
Не наступило	2 (22,2%)	2 (33,3%)	4 (26,6%)	1 (4,8%)	1 (6,0%)	2 (5,3%)	6 (11,3%)
Итого	9 (100%)	6 (100%)	15 (100%)	21 (100%)	17 (100%)	38 (100%)	53 (100%)

Таблица 5
Эффективность лечения / исходы в группах пациентов с тройной инфекцией (с диагнозом туберкулеза, установленным впервые, и с рецидивом заболевания или неудачей в лечении) с учетом назначаемой схемы лечения
Table 5
Treatment efficacy / outcomes in groups of patients with triple infection (with a diagnosis of tuberculosis, established for the first time, and with a relapse of the disease or treatment failure), taking into account the prescribed treatment regimen

Результат лечения	Пациенты с активным туберкулезом						
	«Старые» схемы			«Новые» схемы			Все паци- енты
	Впервые выявлен- ные	Повторно леченные	Всего	Впервые выявлен- ные	Повторно леченные	Всего	
Излечение, n (%)	5 (55,6%)	3 (50,0%)	8 (53,3%)	15 (71,4%)	13 (76,5%)	28 (73,7%)	36 (67,9%)
Потеря для на- блюдения, n (%)	2 (22,2%)	–	2 (13,3%)	5 (23,8%)	2 (11,8%)	7 (18,4%)	9 (17,0%)
Неудача в лече- нии, n (%)	–	1 (16,7%)	1 (6,7%)	–	1 (5,9%)	1 (2,6%)	2 (3,8%)
Смерть, n (%)	2 (22,2%)	2 (33,3%)	4 (26,7%)	1 (4,8%)	1 (5,9%)	2 (5,3%)	6 (11,3%)
Итого	9 (100,0%)	6 (100,0%)	15 (100,0%)	21 (100,0%)	17 (100,0%)	38 (100,0%)	53 (100,0%)

В целом абациллирование в изучаемых группах было достигнуто у достоверно большего числа пациентов, получавших «новые» схемы лечения ($94,7\pm3,6\%$), по сравнению с пациентами, получавшими «старые» схемы лечения ($73,3\pm11,8\%$), $\chi^2=4,908$; $p=0,027$.

В совокупной когорте пациентов (53 человека) лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза с исходом «излечен» завершили 36 пациентов (67,9%), из них 20 – с впервые выявленным туберкулезом, 16 – пациенты с рецидивом, неудачей в лечении; потеря для наблюдения имела место в 9 случаях, летальный исход – в 6 наблюдениях (11,3%).

Летальность составила 26,7% в группе пациентов, леченных по «старым» схемам, и 5,3% – в группе пациентов, леченных по «новым» схемам ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$).

В табл. 5 результаты лечения систематизированы в группах пациентов в зависимости от получаемых схем химиотерапии («новые» и «старые») и с учетом деления на пациентов подгруппы с впервые выявленным ЛУ-ТБ и ранее леченных.

Так, эффективность лечения пациентов при использовании «новых» схем химиотерапии среди впервые выявленных и повторно леченных пациентов была сопоставима и составила 71,4% и 76,5% соответственно, при использовании «старых» схем – 55,6% и 50,0% (статистически значимые различия в подгруппах впервые выявленных и повторно леченных пациентов отсутствовали). При анализе эффективности лечения по критерию «излечен» с учетом разных схем лечения установлено, что в группе пациентов с применением новых и перепрофилированных ПТЛС имела недостоверная тенденция ($p>0,05$) к повышению эффективности противотуберкулезного лечения пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС в 1,3–1,5 раза: соответственно $73,7\pm7,2\%$ в группе пациентов с назначением «новых» схем противотуберкулезной терапии и $53,3\pm13,3\%$ в группе пациентов, получавших «старые» схемы.



■ ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования подтверждают необходимость выбора стартового приоритета в последовательности лечения инфекций.
2. Нежелательные явления той или иной степени тяжести, требующие назначения терапии сопровождения, временной остановки лечения или отмены ПТЛС, имеют недостоверную тенденцию к более частой регистрации в группе пациентов, получавших «новые» схемы лечения (73,4%), по сравнению с пациентами, лечеными по «старым» схемам (65,8%).
3. Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС являлся токсический гепатит (32,1% случаев), который в 2/3 случаев развивался на первом-втором месяце лечения. Токсический гепатит и/или прогрессирование ХВГС приводили к временной остановке проведения противотуберкулезной терапии либо к переносу сроков назначения химиотерапии на более длительное время более чем у половины (58,8%) лиц с токсическим гепатитом.
4. Результаты мониторинга вирусной нагрузки и содержания CD4-клеток у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС позволяют своевременно судить об эффективности проводимого лечения ВИЧ-инфекции.
5. Абациллирование в изучаемых группах было достигнуто у достоверно большего числа пациентов, получавших «новые» схемы лечения ($94,7 \pm 3,6\%$), по сравнению с пациентами, получавшими «старые» схемы лечения ($73,3 \pm 11,8\%$), $\chi^2=4,908$; $p=0,027$.
6. Эффективность лечения пациентов по критерию «излечен» при использовании «новых» схем химиотерапии имела тенденцию к лучшим в 1,3–1,5 раза результатам по сравнению с использованием «старых» схем (соответственно $73,7 \pm 7,2\%$ в группе пациентов с назначением «новых» схем ПТЛС и $53,3 \pm 13,3\%$ в группе пациентов, получавших «старые» схемы). Летальность в группе пациентов, леченных по «новым» схемам, была ниже и составила 5,3% по сравнению с группой пациентов, леченных по «старым» схемам, – 26,7% ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$).

Таким образом, противотуберкулезные схемы лечения с использованием новых и перепрофилированных лекарственных средств у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС по сравнению со «старыми» схемами, применяемыми ранее, были более эффективными по критерию «достижение абациллирования» (в 1,3 раза, $\chi^2=4,908$; $p=0,027$) и характеризовались более низкой летальностью ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$) с наличием тенденций более частого развития нежелательных явлений (в 1,1 раза, $p>0,05$) и более высокой эффективности по критерию «излечен» (в 1,4 раза, или $73,7 \pm 7,2\%$, $p>0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Sakra A.A. Chronic viral hepatitis, tuberculosis and HIV infection as comorbidities: from theory to practice. *Journal of Infectology*. 2017;4:126. (in Russian)
2. *Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adults, children). Clinical protocol*. Minsk: Ministry of Health of the Republic of Belarus. 2019. Available at: <http://www.rnccpf.by/ru/organizacionno-metodicheskaya-rabota/normativno-pravovye-akty-po-službe.html?start=15>. (in Russian)
3. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
4. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V. Efficacy of using new anti-tuberculosis drugs in patients with drug-resistant tuberculosis. *Medical business*. 2019;1:30. (in Russian)
5. Huerga H., Khan U., Bastard M. Safety and effectiveness outcomes from a 14-country cohort of patients with multi-drug resistant tuberculosis treated concomitantly with bedaquiline, delamanid and other second-line drugs. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciac176/6542212>
6. Gurevich G.L., Skryagina E.M., Astrovskoy A.P. Compliance as one of the problems of drug therapy on the example of TB and TB/HIV treatment. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2014;3:86–94. (in Russian)
7. Skryagina E.M., Klimuk D.A., Vetushko D.A. New and repurposed drugs in the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. Paper presented at the conference *Topical issues of microbiology, immunology and infectology*, Grodno, 29 October, 2021.
8. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and effectiveness of treatment of patients with tuberculosis coinfection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;9:95. (in Russian)



Белявская С.В., Жуковская С.Е.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Оценка подготовки к колоноскопии и ее переносимости при использовании комбинации препаратов альверина цитрата с семитиконом и полиэтиленгликоля

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Белявская С.В. – общее руководство исследованием, концепция и разработка оригинального плана исследования, сбор и обработка материала, интерпретация результатов статистического анализа, подготовка статьи; Жуковская С.Е. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, написание текста, сопоставление полученных результатов с опубликованными ранее.

Благодарность: к. м. н. Жарской О.М.

Подана: 14.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: lanart@mail.ru

Резюме

Цель. Определить качество подготовки толстой кишки и переносимость колоноскопии при индивидуальном подходе к подготовке пациентов комбинацией препаратов полиэтиленгликоля (ПЭГ) и альверина цитрата с семитиконом (метеоспазмил).

Материалы и методы. Обследовано 72 пациента: 26 человек готовились к колоноскопии при помощи ПЭГ и альверина цитрата с семитиконом, 46 пациентов принимали только ПЭГ. Проведена оценка качества очищения толстой кишки по Бостонской шкале и оценка переносимости колоноскопии по Глостерской шкале.

Результаты. В основной и контрольной группах отмечалась адекватная подготовка толстой кишки к колоноскопии. Качество подготовки толстой кишки препаратами ПЭГ и метеоспазмил: отличное – 23 (88,5%), хорошее – 3 (11,6%), плохое – 0 (0%), по сравнению с контрольной группой значительно чаще отмечалась отличная подготовка. Такие индикаторы качества колоноскопии, как показатель интубации купола слепой кишки и показатель выявления аденом (полипов), не имели статистической разницы в обеих группах обследованных пациентов. Оценка переносимости колоноскопии по Глостерской шкале и сравнение групп пациентов выявили более комфортную переносимость эндоскопии при использовании метеоспазмил.

Заключение. Дополнительное использование метеоспазмил при подготовке к колоноскопии обеспечивает наиболее высокое качество подготовки к исследованию, улучшает ее переносимость.

Ключевые слова: колоноскопия, подготовка, метеоспазмил, полиэтиленгликоль



Beluavskaja S., Jukovskaja S.

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

The Assessment of the Bowel Preparation and Tolerability of Colonoscopy When Using a Combination of Drags Alverine Citrate with Simethicone and Polyethylenglycol

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Beluavskaja S. – general management of the study, the concept and development of an original research plan of research, data collection and processing, interpretation of the results of statistical analysis, article preparation; Jukovskaja S. – the essential contribution to a plan and design of research, writing of the text, comparison of the obtained results with those published earlier.

Submitted: 14.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: lanaart@mail.ru

Abstract

Purpose. To determine the effects of polyethylenglycol and alverine citrate plus simethicone on the bowel cleanliness, colonoscopy portability with an individual approach to patient preparation.

Materials and methods. 72 patients were examined. 26 people who were preparing for colonoscopy with PEG and alverine with simethicone (meteospasmyl). 46 patients took a PEG only. An assessment of the quality of colon cleansing according to the Boston scale was carried out. An assessment of colonoscopy tolerability according to the Gloucester scale was carried out.

Results. The adequate bowel preparation before colonoscopy was noted in the main and control groups. Quality of bowel preparation with PEG and meteospasmyl: excellent – 23 (88.5%), good – 3 (11.6%), bad – 0 (0%). Excellent bowel preparation was noted much more often in the main group. Cecal intubation time and adenoma (polyps) detection rate were not differ in the both groups. The tolerability of colonoscopy was better in the meteospasmyl's group.

Conclusion. Additional use meteospasmyl by bowel preparation provides the highest quality of preparation for colonoscopy and improves its tolerability.

Keywords: colonoscopy, preparation, meteospasmyl, polyethylene glycol

■ ВВЕДЕНИЕ

Качество подготовки толстой кишки и толерантность пациентов к эндоскопическому исследованию являются двумя основными факторами, определяющими успешность и эффективность колоноскопии. Выбор оптимальных методов подготовки пациентов к колоноскопии остается актуальной проблемой, несмотря на многолетний опыт в данной области. Известно множество схем очищения кишечника, но идеальной до сих пор не существует.

Подготовка кишечника является самостоятельной серьезной задачей для пациентов и персонала. До сих пор она остается основательным препятствием для пациентов, которым необходимо пройти колоноскопию, и часто упоминается как самый страшный аспект процесса. Неадекватная подготовка по-прежнему встречается в 10–25% колоноскопий, что, в свою очередь, может привести к увеличению времени процедуры, снижению частоты интубации слепой кишки и сокращению интервала последующей колоноскопии [1]. С точки зрения качества крайне важно сделать все возможное, чтобы снизить уровень неудовлетворительной подготовки кишечника. Адекватный уровень очистки имеет решающее значение для эффективности выполнения колоноскопии. Два ключевых индикатора качества колоноскопии: показатель интубации слепой кишки и показатель выявления полипов – напрямую связаны с качеством очистки кишечника [2].

В настоящее время общепризнанными препаратами выбора для пероральной подготовки кишечника к колоноскопии являются препараты полиэтиленгликоля (ПЭГ) в двухэтапном режиме на основании рекомендаций по подготовке к колоноскопии Европейского и Американского обществ гастроинтестинальной эндоскопии ESGE (2013), ASGE (2015) [3, 4].

Использование дополнительных средств, а именно пеногасителей, прокинетиков, слабительных и спазмолитиков, часто обсуждается в определенных ситуациях.

Применение спазмолитиков способствует достижению оптимального просвета толстой кишки, особенно сигмовидной кишки. Назначение спазмолитиков повышает процент выявления дивертикулярной болезни, полипов, сокращает время исследования, упрощает интерпретацию полученных данных и улучшает переносимость процедуры пациентами. Поэтому применение спазмолитической терапии может быть рекомендовано в клинической практике для улучшения подготовки пациентов к проведению визуализирующих процедур [5].

Кишечные спазмы – относительно общая проблема для эндоскопистов [6]. Безусловно, они временные и периодические, что может увеличить трудность колоноскопии, сделать процедуру болезненной для пациента и не полностью выполненной. О применении спазмолитиков для купирования кишечных спазмов во время колоноскопии сообщается как позитивно [7, 8], так и негативно [9]. Кроме того, некоторые эндоскописты считают, что использование спазмолитиков может сделать колоноскопию более трудной, фактически уменьшая тонус толстой кишки [10].

Альверина цитрат является спазмолитическим средством, которое влияет на реакцию механорецепторов кишечника, как на механические, так и на химические раздражители. На основании имеющихся данных было показано, что добавление перорального цитрата альверина к NaP не повышает ни качество очищения кишечника, ни толерантность к процедуре [11].

Симетикон является вспомогательным средством, часто используемым при подготовке кишечника перед колоноскопией, и в настоящее время нет единого мнения о том, следует ли его рекомендовать при стандартной подготовке кишечника. Показано, что он улучшает подготовку толстой кишки и показатель выявления аденом, может быть полезным дополнением в очищении кишечника у пациентов, которые не могут получать сплит-дозы ПЭГ [12].



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить качество подготовки толстой кишки и переносимость колоноскопии комбинацией препаратов полиэтиленгликоля и альверина цитрата с семитиконом при индивидуальном подходе к подготовке пациентов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 72 пациента (61 женщина (85%), 11 мужчин (15%)) в возрасте от 18 до 79 лет, проходивших колоноскопию в эндоскопическом отделении РНПЦ «Мать и дитя» с декабря 2021 года по август 2022 года. Средний возраст составил 57 лет (95% ДИ 49,0–62,0). Все пациенты были амбулаторные.

Пациенты перед исследованием изучали и подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и на медицинское вмешательство в установленном порядке. Все пациенты консультированы эндоскопистом перед проведением подготовки к колоноскопии.

Всем пациентам предлагали заполнить анкету, которая содержала вопросы об оценке пациентом своих ощущений в течение подготовки и во время самой колоноскопии, о соблюдении диеты, сколько дней, о времени последнего приема твердой пищи; указывался объем раствора ПЭГ и прозрачных жидкостей, принятых вечером накануне и утром перед колоноскопией, пациентами описывался стул к моменту окончания подготовки.

Показаниями к исследованию толстой кишки у анкетированных пациентов были: синдром абдоминальной боли – 11 (15,3%) пациентов, подозрение на новообразование толстой кишки – 5 (6,9%), железодефицитная анемия – 4 (5,5%), синдром раздраженного кишечника – 9 (12,5%), кровь в стуле – 5 (6,9%), перед хирургическими вмешательствами на органах репродуктивной системы – 11 (15,3%), полипэктомии толстой кишки в анамнезе – 6 (8,3%), подозрение на воспалительные заболевания кишечника – 5 (6,9%), болезнь Крона – 4 (5,5%), язвенный колит – 3 (4,2%), хронические запоры – 5 (6,9%), дивертикулы толстой кишки – 4 (5,5%).

Все исследования выполнялись без седации в первой половине дня. Всем пациентам подготовка толстой кишки проводилась методом кишечного лаважа, для подготовки к исследованию использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ) в двухэтапном режиме. За три дня до колоноскопии пациентам назначалась диета, исключающая нерастворимые пищевые волокна и включающая легкоусвояемые продукты. Пациентам рекомендовалось пить до 2,0 л жидкости в сутки, исключались выполнение клизм, прием слабительных.

Пациенты были разделены на две группы. В основной группе, состоявшей из 26 человек, в качестве дополнительного средства при подготовке к колоноскопии использовался альверин в комбинации с симетиконом (препарат метеоспазмил). Препарат назначался по 1 капсуле 3 раза в день за 3 дня до исследования и 1 капсуле за 1 час до проведения колоноскопии. В контрольной группе (46 человек) пациенты принимали только один препарат ПЭГ. Пациенты основной и контрольной групп не отличались по возрасту ($p=0,65$) и полу ($p=0,58$). Данные представлены в табл. 1.

Все колоноскопии выполнялись одинаково опытными эндоскопистами при использовании видеокколоноскопов видеосистемы Olympus Exera II и III. Оценка качества очищения толстой кишки проводилась по Бостонской шкале BBPS (Boston Bowel

Таблица 1
Характеристика пациентов по полу и возрасту
Table 1
Characteristics of patients by gender and age

Пациенты	N (%)	Характеристики возраста, лет			
		М	Me	ДИ 95% Me	Мин.–Макс.
Основная группа					
Всего	26 (100)	55,1	57,0	44,2–66,9	18,0–79,0
Мужчины	5 (19,2)	52,2	46,0	33,0–71,4	39,0–77,0
Женщины	21(80,8)	55,8	60,0	42,9–69,8	18,0–79,0
Контрольная группа					
Всего	46 (100)	53,5	57,0	48,9–62,1	18,0–79,0
Мужчины	6 (13,0)	52,5	57,0	29,9–70,3	28,0–72,0
Женщины	40 (87,0)	53,7	57,0	48,3–62,7	18,0–79,0

Preparation Scale) в баллах от 0 до 9 во время исследования [13]. Количественная 4-балльная система оценки подготовки проводилась по трем сегментам: правые отделы толстой кишки (слепая и восходящая ободочная кишка), средние отделы (поперечная ободочная кишка, включая печеночный и селезеночный изгибы) и левые отделы (нисходящая и сигмовидная ободочная кишка, прямая кишка). Каждому из трех отделов выставлялась оценка от 0 до 3 баллов:

- отличная (3) – отличная визуализация слизистой оболочки без наличия остаточной жидкости в кишке;
- хорошая (2) – небольшое количество мутной жидкости с примесью жидкого кала, хорошая визуализация слизистой оболочки;
- плохая (1) – в кишке жидкие и твердые каловые массы;
- неадекватная (0) – в кишке твердый стул, слизистая оболочка не визуализируется.

Адекватной считалась подготовка с общей суммой баллов 6 и/или при условии, что общая сумма баллов по каждому сегменту >2 [14]. Установлено, что при различных модификациях раздельного приема ПЭГ вероятность неадекватной подготовки кишечника достоверно не отличается [15].

Оценка переносимости колоноскопии проводилась по Глостерской шкале [16] и фиксировалась пациентом в анкете.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программных пакетов Statistica 6.1 и MedCalc Version 20.0.15.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом данных анкетирования все пациенты соблюдали специальный рацион питания с исключением растительной клетчатки за 3 дня до исследования, приняли должный объем ПЭГ в сплит-режиме. 26 человек основной группы дополнительно принимали метеоспазмил. Установлена хорошая переносимость принимаемых препаратов. Ни у кого из пациентов побочные явления (в виде тошноты, дискомфорта в животе) не послужили поводом для отказа от продолжения подготовки к исследованию и носили кратковременный характер.

В основной группе у 26 пациентов (100%) была выполнена тотальная колоноскопия. В контрольной группе, состоящей из 46 человек, тотальная колоноскопия была выполнена 42 пациентам (91,3%), без статистически значимых различий, $p=0,31$.



В основной группе у 10 человек выявлены аденомы в толстой кишке, что составило 38,5%, а в контрольной – гораздо меньше, только у 6 человек (13,0%), $p=0,03$. Применительно к индикаторам качества колоноскопии используется показатель выявления аденом (Adenoma detection rate – ADR). ADR – это минимальный показатель выявления аденом при скрининговых или диагностических колоноскопиях у лиц старше 50 лет, при качественно выполненным исследованиям $ADR \geq 25\%$ [14]. В основной группе нашего исследования количество лиц старше 50 лет составило 15 человек, а в контрольной – 28, а частота выявления полипов и аденом представлена в табл. 2 без статистически значимых различий.

Распределение пациентов основной и контрольной групп по результатам подготовки к исследованию по Бостонской шкале представлены в табл. 3. Стоит отметить, что адекватная подготовка толстой кишки к колоноскопии (6 баллов и выше по Бостонской шкале) имела место в 100% случаев в основной группе и в 91,3% в контрольной, без статистически значимых различий, $p=0,31$. Однако отличная подготовка и близкая к ней (8 и 9 баллов по Бостонской шкале) в основной группе отмечалась

Таблица 2
Индикаторы качества колоноскопии у обследованных пациентов
Table 2
Indicators of colonoscopy quality in examined patients

Индикаторы качества колоноскопии	Число пациентов из групп		p
	Основная (26), N (%)	Контрольная (46), N (%)	
Показатель интубации купола слепой кишки	26/26 (100%)	42/46 (91,3%)	0,312
Показатель выявления полипов	9/15 (60,0%)	9/28 (32,1%)	0,149
Показатель выявления аденом	7/15 (46,7%)	5/28 (17,9%)	0,099

Таблица 3
Сравнение результатов подготовки к исследованию по Бостонской шкале у обследованных пациентов
Table 3
Comparison of the results of preparation for the Boston Bowel Preparation Scale in the examined patients

Бостонская шкала оценки качества очищения толстой кишки	Число пациентов из групп		p
	Основная (26), N (%)	Контрольная (46), N (%)	
9 баллов (отличная визуализация)	8 (30,8%)	11 (23,9%)	0,719
8 баллов (близкая к отличной визуализация)	15 (57,7%)	12 (26,1%)	0,016
9 и 8 баллов	23 (88,5%)	23 (50,0%)	0,003
7 баллов (хорошая визуализация)	1 (3,9%)	16 (34,7%)	0,008
6 баллов (хорошая визуализация)	2 (7,7%)	3 (6,5%)	0,772
6 и 7 баллов	3 (11,6%)	19 (41,2%)	0,019
6 баллов в средних и левых отделах (отличная визуализация)	–	1 (2,2%)	
3 балла только в левых отделах (отличная визуализация)		3 (6,5%)	
Адекватная подготовка	26 (100%)	42 (91,3%)	0,312

значительно чаще ($p=0,0026$) и составляла 88,5% (23/26), в отличие от контрольной группы – 50% (23/46).

Эндоскопические изображения толстой кишки пациентов из нашего исследования с оценкой качества их подготовки представлены на рис. 1 и 2.

Переносимость колоноскопии оценивалась по Глостерской шкале (табл. 4) и фиксировалась в анкете.

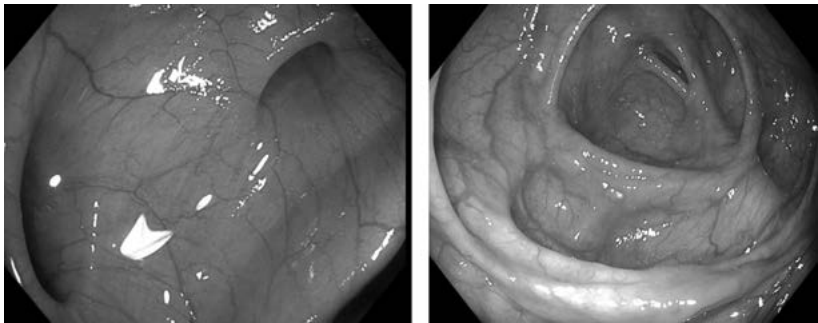


Рис. 1. Отличная визуализация, слева – дивертикулы сигмовидной кишки, справа – купол слепой кишки
Fig. 1. Excellent visualization, on the left – the diverticula of the sigmoid colon, on the right – the dome of the cecum

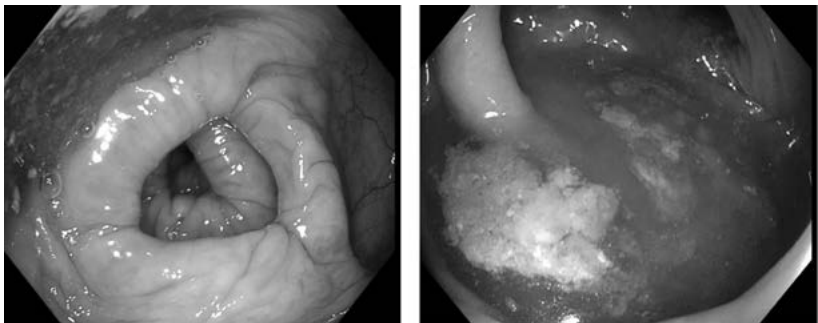


Рис. 2. Хорошая визуализация, слева – нисходящей ободочной кишки, справа – сигмовидной кишки
Fig. 2. Good visualization, on the left – the descending colon, on the right – the sigmoid colon

Таблица 4
Глостерская шкала переносимости колоноскопии
Table 4
Modified Gloucester Comfort Scale

Уровень комфорта, сообщаемый медсестрой	Описание
Отсутствие дискомфорта	Свободное удобное общение
Минимальный дискомфорт	1–2 эпизода слабого дискомфорта без боли
Легкий дискомфорт	Более 2 эпизодов слабого дискомфорта без боли
Умеренный дискомфорт	Ощущение болезненности несколько раз
Тяжелый дискомфорт	Частые ощущения болезненности



Таблица 5
Сравнение частот уровней комфорта у пациентов основной и контрольной групп при колоноскопии
Table 5
Comparison of frequencies of comfort levels in patients of the main and control groups during colonoscopy

Уровень комфорта при колоноскопии	Число пациентов из групп		P
	Основная (26), N (%)	Контрольная (46), N (%)	
Отсутствие дискомфорта	8 (30,8%)	4 (8,7%)	0,037
Минимальный дискомфорт	9 (34,6%)	11 (23,9%)	0,484
Легкий дискомфорт	3 (11,5%)	10 (21,7%)	0,446
Умеренный дискомфорт	6 (23,1%)	17 (37,0%)	0,785
Тяжелый дискомфорт	0 (0%)	4 (8,7%)	0,341

Результаты оценки переносимости колоноскопии и их сравнение отражены в табл. 5. В основной группе чаще, чем в контрольной, обследованные пациенты без дискомфорта переносили колоноскопию.

■ **ВЫВОДЫ**

Дополнительное использование метеоспазмилла позволило улучшить переносимость колоноскопии и обеспечить отличную подготовку к эндоскопическому исследованию толстой кишки. Постоянные усилия по улучшению переносимости исследования и подготовки к нему важны с точки зрения улучшения качества для обеспечения адекватности колоноскопии. Использование технологий для лучшего общения и обучения пациентов, индивидуализированный подход к процессу подготовки играют огромную роль в их мотивации и являются важными аспектами улучшения качества дигестивной эндоскопии.

■ **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Sharara A.I., Abou Mrad R.R. The modern bowel preparation in colonoscopy. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013;42(3):577–598.
2. Eninger F., Cals L., Calaser-Benque A. Impact of organized programs of colorectal cancer screening. *BMC Cancer.* 2008;8:104.
3. Hassan C. Bowel preparation for colonoscopy: ESGE Guidelin. *Endoscopy.* 2013;45:142–150.
4. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:781–794.
5. Tytgat G.N. Hyoscine butylbromide – a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008;24(11):3159–3173.
6. Bell G.D. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy.* 2000;32:92–100.
7. Shaheen N.J., Robertson D.J., Crosby M.A. Hyoscyamine as a pharmacological adjunct in colonoscopy: a randomized, double blinded, placebo controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2905–8.
8. Dumot J.A., Verzola E., Nicol S. Sublingual hyoscyamine for patient comfort during screening sigmoidoscopy: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:283–6.
9. Marshall J.B., Patel M., Mahajan R.J. Benefit of intravenous antispasmodic (hyoscyamine sulphate) as premedication for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1999;49:720–6.
10. Saunders B.P., Williams C.B. Premedication with intravenous antispasmodic speeds colonoscope insertion. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:209–11.
11. Beyazit Y., Koklu S., Ozturk Z.A., Yüksel O., Ibis M., Arhan M., Gultuna S., Sezer S., Yüksel I., Babali A. Inclusion of a spasmolytic in bowel cleansing: a prospective randomized study. *Gastroenterol Nurs.* 2011;34(5):352–5.
12. Moolla M., Dang J.T., Shaw A., Dang T.N.T., Tian C., Karmali S., Sultanian R. Simethicone decreases bloating and improves bowel preparation effectiveness: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33(12):3899–3909.
13. Calderwood A.H., Jacobson B.C. Comprehensive validation of the Boston Bowel Preparation Scale. *Gastrointest Endosc.* 2011;72:686–692.
14. Kashin S. Standards of high-quality endoscopy. *Evidence-based gastroenterology.* 2019;2;8(1):6–32.
15. Zav'yalov D. Preparation for colonoscopy and a way to solve the problem of its inadequacy. *Experimental and surgical gastroenterology.* 2018;153(5):93–97.
16. *Modified Gloucester Comfort Scale (Gloucester).* Available at: <https://ebdoexpert.ru/Gloucester>



Метельский С.М.¹, Давидовская Е.И.², Нагорнов И.В.¹, Ермолкевич Р.Ф.³, Богуш Л.С.², Рузанов Д.Ю.⁴, Воробьева О.И.⁵

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

³ 432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

⁴ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

⁵ Витебский областной диагностический центр, Витебск, Беларусь

Место ингаляционных кортикостероидных препаратов в комплексной терапии ХОБЛ с позиций GOLD-2022

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, научное редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Давидовская Е.И., Рузанов Д.Ю., Нагорнов И.В., Богуш Л.С.; обзор публикаций по теме, редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Ермолкевич Р.Ф., Воробьева О.И.; концепция и дизайн статьи, обзор публикаций по теме, написание первого варианта статьи, утверждение финального варианта статьи – Метельский С.М.

Подана: 02.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: elena-davidovskaya@yandex.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется широким распространением среди населения, продолжающимся ростом заболеваемости. В статье представлен обзор последних научных публикаций, посвященных месту ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в терапии ХОБЛ с позиций рекомендаций Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) пересмотра 2022 года.

Отмечено, что в патогенезе заболевания важную роль играет дисфункция мелких дыхательных путей, которая рассматривается в качестве потенциальной мишени терапевтического воздействия.

Изложен механизм молекулярного действия топических кортикостероидных препаратов при бронхообструктивных заболеваниях, отмечен синергидный эффект при их комбинации с бронхолитиками. Проведен сравнительный анализ различных ИГКС, показана их принципиальная идентичность по фармакокинетическим и фармакодинамическим показателям.

Представлен краткий исторический обзор клинических исследований применения ИГКС при ХОБЛ.

В доступной форме изложены показания и ограничения к применению ИГКС у пациентов с ХОБЛ. С позиций медицины, основанной на доказательствах, отражены клинические ситуации, при которых положительные эффекты ИГКС превалируют над их побочным действием при бронхообструктивных заболеваниях.

Жизнь
вокруг дерева

Фостер – единственная
экстремелкодисперсная
комбинация беклометазон +
формотерол при астме
и ХОБЛ* в РБ¹⁻⁸

Фостер
100/6



при астме и ХОБЛ*

**ФОСТЕР улучшает контроль
астмы и ХОБЛ.*
Помогает наслаждаться жизнью.**



*ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких. РБ – Республика Беларусь. Литература: 1. De Backer et al, J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2010; 23(3): 137-148 2. Calverley et al, Respir Med 2010; 104(12): 1858-1868 3. Singh et al, BMC Pulm Med 2014; 14:43 4. Terzano et al, Respir Res 2012; 13:112 5. Müller et al, BMC Pulm Med 2011; 11:40 6. Foster® 100/6 pMDI SmPC 7. Foster® NEXThaler® 100/6 SmPC 8. Vos et al, Respiration 2013; 86:393-401. На правах рекламы. Лекарственное средство. Регистрационное удостоверение №9758/11/12/16, дата подтвержденной государственной регистрации 10.11.2016. Перед назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства Фостер. Имеются противопоказания и побочные реакции. Применение препарата Фостер кормящими женщинами и беременными рекомендован только в том случае, если ожидаемая польза превосходит возможные риски. Информация для специалистов здравоохранения. Производитель Кьези Фармацевтичи С.п.А., виа Сан Леонардо, 96 Парма, Италия.

РЕКЛАМА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ.
ИМЕЮТСЯ ОСОБЫЕ УСЛОВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ.

AMAXA



Содержание

Длительный COVID и постковидный синдром как междисциплинарная проблема
Антонович Ж.В.

Болевые синдромы, ассоциированные с COVID-19, и основные подходы к их лечению

Аленикова О.А.

Острые респираторные вирусные инфекции в период пандемии COVID-19
Сергиенко Е.Н.

Изучение противовирусной активности Гроприносина в отношении возбудителя коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 in vitro
Савинова О.В., Шмелёва Н.П., Семижон П.А., Бореко Е.И.

Значение кардиометаболических факторов риска в период пандемии COVID-19: обзор консенсуса экспертов Европейского общества кардиологов
Суджаева О.А.

Особенности терапии артериальной гипертензии в период пандемии COVID-19
Бова А.А.

Статины и COVID-19: обзор рекомендаций и клиническая практика
Патеюк И.В.

Коррекция факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом во время пандемии COVID-19
Громова Ю.М., Бова А.А.

Факторы, предопределяющие развитие нарушений сердечного ритма, возможности профилактики и лечения в контексте пандемии COVID-19
Якубова Л.В.

Реабилитация пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19
Барбук О.А.

Вестибулярная дисфункция в клинике инфекции COVID-19 и постковидного синдрома
Марьенко И.П.

Возможности лечения острой нейросенсорной тугоухости при новой коронавирусной инфекции COVID-19
Саливончик Е.И., Саливончик Д.П.

Когнитивные нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции
Алексенко Ю.В.

Пандемия как триггер тревожно-депрессивных расстройств
Кирпиченко А.А.

СКАЧИВАЙТЕ БЕСПЛАТНО
на **RECIPE.BY**



Продemonстрирована возможность и схемы отмены ИГКС в случае их необоснованного назначения или наличия побочных эффектов при ХОБЛ.

Представлены преимущества экстрамелкодисперсных ингаляционных форм комбинированных препаратов в терапии ХОБЛ в виде снижения суммарной гормональной нагрузки на организм, более выраженного терапевтического воздействия на уровне мелких дыхательных путей.

Ключевые слова: ингаляционные глюкокортикостероиды, ХОБЛ, GOLD, дисфункция малых дыхательных путей, беклометазон/формотерол

Metelskiy S.¹, Davidovskaya E.², Nagornov I.¹, Yarmolkevich R.³, Bohuch L.², Ruzanov D.⁴, Vorobieva O.⁵

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

³ 432 Main Military Clinical Medical Center of the Ministry of Defense of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ The Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Belarus

⁵ Vitebsk Regional Diagnostics Center, Vitebsk, Belarus

The Place of Inhaled Corticosteroid Drugs in the Complex Therapy of COPD from the Positions of GOLD-2022

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the article, review of publications on the topic, scientific editing and processing, approval of the final version of the article – Davidovskaya E., Ruzanov D., Nagornov I., Bohuch L.; review of publications on the topic, editing and processing, approval of the final version of the article – Yarmolkevich R., Vorobieva O.; concept and article design, review of publications on the topic, writing the first version of the article, approval of the final version of the article – Metelskiy S.

Submitted: 02.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: elena-davidovskaya@yandex.ru

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a wide spread among the population and a continuing increase in morbidity. The article presents an overview of the latest scientific publications on the place of inhaled glucocorticosteroids (ICS) in COPD therapy from the standpoint of the recommendations of the Global Initiative on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) revision 2022.

The dysfunction of the small respiratory airways, which is considered as a potential target of therapeutic treatment, is noted to play an important role in the pathogenesis of the disease.

The mechanism of molecular action of topical corticosteroid drugs in bronchoobstructive diseases is described, a synergistic effect in their combination with bronchodilators is

marked. A comparative analysis of various ICS was carried out, their fundamental similarity in terms of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters was shown.

A brief historical review of clinical studies on the use of ICS in COPD is presented.

Indications and restrictions for the use of ICS in patients with COPD are presented in a clear form. Clinical situations in which the positive effects of ICS prevail over their side effects in bronchoobstructive diseases are provided from the perspective of evidence-based medicine.

The possibility and schemes of withdrawal of ICS in the case of their unjustified administration or the presence of side effects in COPD have been demonstrated.

The advantages of extra-fine inhaled forms of combined drugs in COPD therapy are presented as a reduction in the total hormonal load on the body and a more pronounced therapeutic effect at the level of the small respiratory airways.

Keywords: inhaled corticosteroids, COPD, GOLD, small airway dysfunction, beclomethasone/formoterol

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к широко распространенным неинфекционным респираторным заболеваниям человека, вызывающим рост смертности во всем мире. Хронические заболевания органов дыхания, и прежде всего ХОБЛ, занимают в настоящее время третье место среди причин смертности, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным опухолям [27]. Установлено, что во всем мире ежегодно от ХОБЛ умирает около 3 миллионов человек [1, 21], что в 8 раз превышает смертность от бронхиальной астмы [26]. Благодаря достижениям медицинской науки в последние годы стало возможным не только предотвращать развитие, но и успешно лечить ХОБЛ [1].

Терапевтическая тактика при ХОБЛ по мере накопления научных данных постоянно совершенствуется, что находит свое отражение в международных и национальных рекомендациях по ведению пациентов с данной патологией. С 2001 г. регулярно пересматриваются, редактируются и переиздаются рекомендации международной Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD).

В редакции GOLD-2022 внесены следующие принципиальные изменения [1]:

- включены понятия «ранняя ХОБЛ», «легкая ХОБЛ», «ХОБЛ у молодых пациентов», «пре-ХОБЛ»;
- включены дополнительные данные о связи высокого уровня эозинофилов крови и прогрессирования ХОБЛ;
- включены результаты систематического обзора и метаанализа, включающих 9 исследований, свидетельствующих о замедлении скорости прогрессирования заболевания (снижения объема форсированного выдоха за первую секунду – ОФВ1) у пациентов, получающих как базисную и бронхолитическую терапию, так и ИГКС;
- отмечена важность, диагностическая ценность определения диффузионной способности легких (DLco) для выявления ХОБЛ;
- указано на целесообразность использования КТ органов грудной клетки у курящих пациентов с ХОБЛ для ранней диагностики рака легких;
- отмечены особенности терапии ХОБЛ у пациентов в период пандемии COVID-19.

Понимание патогенетических особенностей воспалительного процесса в бронхах при хронических обструктивных заболеваниях легких позволит выбрать оптимальную терапию заболевания.

Установлено, что при ХОБЛ в бронхах преобладает нейтрофильный (инфламмосомный) тип воспаления, он встречается примерно в 70% случаев. Лишь в 15–30% случаев отмечается эозинофильный тип воспаления [22]. В результате прогрессирования патологического процесса формируется дисфункция мелких дыхательных путей, которая, согласно современным подходам, лежит в основе патогенеза ХОБЛ и определяет основные клинические проявления заболевания [4]. Получены убедительные свидетельства увеличения частоты распространения дисфункции мелких дыхательных путей по мере прогрессирования ХОБЛ, при более выраженных степенях нарушения бронхиальной проходимости, а также более выраженное ее влияние на состояние здоровья [5].

Основой терапии ХОБЛ является применение ингаляционных длительно действующих бронходилататоров (ДДБД) из двух фармакологических групп: длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ). Бронходилатирующее действие ДДБА сохраняется в течение 12 (формотерол, салметерол) или 24 часов (индакатерол, вилантерол, олодатерол), что требует применения указанных препаратов соответственно 2 или 1 раз в сутки. ДДАХ также сохраняют действие в течение около 12 (аклидиний) и 24 часов (гликопирроний, тиотропий, умеклидиний). Установлено, что совместное применение ДДБА и ДДАХ обладает синергидным эффектом [26]. В клиническую практику уже вошли фиксированные комбинации ДДБА с ДДАХ, в частности зарегистрированные в Республике Беларусь комбинации тиотропиум/олодатерол (Спиолто) и умеклидиний/вилантерол (Аноро Эллипта).

При недостаточном эффекте от использования указанных бронхолитиков терапия ХОБЛ может быть дополнена применением ингаляционных кортикостероидов (ИГКС): беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон. ИГКС, обладая противовоспалительным действием, не имеют, однако, самостоятельного бронходилатирующего эффекта. При этом следует учитывать, что ИГКС, оказывающие выраженное противовоспалительное действие при бронхиальной астме, в случае их использования у пациентов с ХОБЛ в силу ряда обстоятельств значительно менее эффективны.

Механизм действия ИГКС продолжает изучаться, но в настоящее время достоверно установлены 2 принципиальных пути подавления воспалительного процесса в бронхиальном дереве: геномный и внегеномный. Геномный эффект реализуется за счет того, что молекулы ИГКС путем диффузии проникают в цитоплазму клетки, связываются с цитозольными рецепторами и в виде образовавшегося комплекса перемещаются в ядро клетки, где в результате воздействия на ДНК происходит активация синтеза белков, обладающих противовоспалительной активностью. Внегеномный эффект ИГКС реализуется через торможение транскрипции «воспалительных» генов с последующим уменьшением образования ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 5, 8, 11, ФНО-альфа и др.), индуцибельных синтазы оксида азота, циклооксигеназы-2, фосфолипазы А-2, эндотелина-1 и др. На рис. 1 суммированы современные сведения о геномном и внегеномном эффектах ИГКС [28, 29].



Рис. 1. Механизм действия ИГКС

Примечания: AP-1 – активирующий протеин 1; NF-κB – ядерный фактор каппа В.

Fig. 1. Mechanism of action of ICS

Экспериментально установлено, что совместное применение ИГКС с ДДБА или с ДДАХ приводит к усилению их бронходилатирующего действия. Среди механизмов этого эффекта отмечают:

- увеличение экспрессии β₂-адренорецепторов;
- предотвращение снижения количества и функции β₂-адренорецепторов в гладких мышцах бронхов;
- увеличение синтеза β₂-адренорецепторов в клетках легких, нейтрофилах и лимфоцитах.

При этом имеются данные, что ДДБА могут усиливать действие ИГКС путем влияния на ядерную локализацию кортикостероидных рецепторов.

Сравнительная характеристика фармакокинетических показателей ИГКС, используемых в Республике Беларусь, представлена в табл. 1.

Первым и эталонным представителем группы ИГКС является беклометазона дипропионат (БДП), используемый в клинической практике с 1972 г., т. е. уже в течение юбилейных 50 лет. Препарат представляет собой пролекарство, которое в легочной ткани быстро превращается в беклометазона-17-монопропионат, действием которого в основном и обусловлены клинические эффекты препарата.

Эффективность и безопасность БДП доказана более чем в 1154 клинических исследованиях, а результаты этих исследований опубликованы в более чем 3200 научных статьях. Препарат отличается отсутствием на фоне терапии клинически

Таблица 1
Сравнительная фармакокинетика ИГКС, зарегистрированных в Республике Беларусь
Table 1
Comparative pharmacokinetics of ICS registered in the Republic of Belarus

Препарат	Оральная биодоступность, %	Биодоступность при ингаляции, %	Связывание с белками, %	Клиренс, л/час	Объем распределения, л	T _{1/2} из крови, ч.	T _{1/2} из легких, ч.
БДП	15	2	87	230	20	0,5	0,1
17-БМП	26	36	–	120	424	2,7	1,5–6,5
Будесонид	11–13	39	88	84	183–196	1,7–3,4	2
Флутиказона пропионат	<1	5,5–17	90	69	318	7,8	14,4

Примечания: БДП – беклометазона дипропионат; 17-БМП – беклометазона 17-монопропионат; «–» – нет данных.

значимой супрессии выработки эндогенного кортизола и малой частотой развития нежелательных реакций как местного, так и системного характера. БДП обладает набором характеристик идеального ИГКС, а именно:

- 1. Высокая противовоспалительная активность.
- 2. Низкая системная биодоступность при всасывании из ЖКТ и легких.
- 3. Высокий системный клиренс (объем плазмы, которая очищается от препарата за единицу времени).
- 4. Низкий объем распределения (способность препарата проникать из плазмы в ткани организма).
- 5. Быстрый период полувыведения (небольшое время полужизни).

Будесонид состоит из левовращающего и правовращающего изомеров, обладает высоким сродством к рецепторам, быстро метаболизируется (на 90%) в печени и выводится из организма в виде неактивных метаболитов. За счет образования в клетках комплексов с жирными кислотами будесонид обладает более длительным противовоспалительным эффектом и связанной с этим возможностью однократного приема всей суточной дозы препарата.

Флутиказона пропионат характеризуется низкой системной биодоступностью и высоким эффектом первичного прохождения через печень.

Большинством проведенных клинических исследований показана принципиальная клиническая идентичность различных применяемых на практике ИГКС как по противовоспалительному эффекту, так и по частоте побочных эффектов при использовании в биоэквивалентных дозах.

Изучение доказательной базы о роли и месте ИГКС в терапии ХОБЛ продолжается уже более 20 лет.

Еще в конце 90-х гг. прошлого века было проведено 4 крупных плацебо-контролируемых исследования по изучению возможностей долгосрочной терапии ИГКС по замедлению прогрессирования ХОБЛ (EUROSCOP, Lung Heath Study II, ISOLDE и Copenhagen City Lung Study). Во всех указанных исследованиях скорость ежегодного снижения ОФВ1 в группах ИГКС и плацебо оказалась практически одинаковой [19, 20]. Однако в 2004 г. в крупном 3-летнем исследовании TORCH продемонстрировано снижение на 25% частоты умеренных/тяжелых обострений при лечении ХОБЛ комбинацией сальметерол/флутиказон по сравнению с плацебо, при этом достоверного

снижения смертности не выявлено [30]. В исследовании CLIMB (2009 г.) изучали эффективность и переносимость будесонида/формотерола при его добавлении к терапии тиотропием у пациентов с ХОБЛ. При сходной переносимости препаратов добавление комбинации ИГКС-ДДБА к терапии тиотропием привело к уменьшению числа тяжелых обострений на 62% и госпитализаций/визитов в отделение неотложной терапии на 65%, а также к уменьшению в 2 раза случаев назначения антибиотиков по поводу обострений ХОБЛ.

В 2014 г. получены результаты 12-недельного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования FUTURE с включением 419 пациентов с ХОБЛ средней/тяжелой степени [31]. Оценивалась эффективность экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола фумарата (Фостер) по сравнению с комбинацией флутиказона пропионата / сальметерола (Серетид) у пациентов с ХОБЛ. ДАИ Фостер обеспечивал пациентам с ХОБЛ сопоставимое уменьшение одышки и более быструю бронходилатацию по сравнению с Серетидом. При этом Фостер обеспечил клинически значимое улучшение качества жизни.

В 48-недельном исследовании FORWARD (2015 г.) выявлено возрастающее снижение частоты обострений заболевания с увеличением исходного количества эозинофилов крови при лечении ХОБЛ экстрамелкодисперсной формой беклометазон/формотерол в сравнении с монотерапией формотеролом: при уровне эозинофилии >279,8/мкл скорректированная частота обострений снизилась на 46%, $p < 0,001$ [25].

Практически во всех приведенных исследованиях проводился анализ случаев возникновения пневмоний среди пациентов с ХОБЛ, получающих ИГКС в виде различных комбинаций с бронхолитиками.

При этом достоверных различий в частоте развития пневмоний при использовании различных ИГКС на определенном этапе наблюдений установлено не было.

В настоящее время получены свидетельства, что риск пневмонии повышается с ростом потребляемой дозы ИГКС. Кроме этого, продемонстрирована значительная вариабельность риска развития пневмонии при использовании разных молекул ИГКС. Так, исследование TRIBUTE, в котором в качестве молекулы ИГКС использовался экстрамелкодисперсный аэрозоль беклометазона дипропионата, не продемонстрировало увеличения числа пневмоний в сравнении с терапией бронходилататорами [23, 24].

Для снижения риска возникновения пневмоний и повышения эффективности действия целесообразно использование экстрамелкодисперсных форм ингаляционных препаратов, способных в большей степени оказывать действие непосредственно в мелких дыхательных путях, которые являются основным субстратом поражения при ХОБЛ [3, 7].

Что касается риска развития пневмоний, связанных с применением ИГКС, Европейское медицинское агентство указывает, что снижение частоты обострений ХОБЛ превышает риск увеличения частоты пневмоний, ассоциированных с применением ИГКС, а повышение риска возникновения пневмоний не приводит к повышению риска смерти у пациентов [7, 8, 10].

Несмотря на то, что частота развития пневмонии при терапии ХОБЛ с использованием ИГКС не теряет своей актуальности, преимущества данной группы препаратов в целом перевешивают указанные риски [9].

В ряде исследований доказано, что ИГКС не увеличивали частоту онкопатологии, в том числе рака легких при ХОБЛ [12]. А ретроспективный анализ национальной базы данных Южной Кореи показал снижение риска развития рака легких у пациентов, принимавших ИГКС, по сравнению с не принимавшими ИГКС. Одним из возможных механизмов данного эффекта может быть способность ИГКС вызывать регресс недавно выявленного процесса эпителиально-мезенхимальной трансформации при ХОБЛ [22].

Проведенный в 2022 г. группой исследователей анализ, включавший более 6200 пациентов с ХОБЛ легкой и крайне тяжелой степени и с преобладанием низкого риска обострения, не показал различий в смертности между группой терапии ДДБА/ДДАХ по сравнению с ДДБА/ДДАХ/ИГКС. Это позволяет предположить, что преимущество тройной терапии в отношении выживаемости, показанное в некоторых более ранних исследованиях, может быть специфическим лишь для пациентов высокого риска. Результаты анализа подтверждают текущие рекомендации GOLD-2022 о том, что тройная терапия должна быть зарезервирована для отдельных групп пациентов, которые нуждаются в ней больше всего (например, с эозинофильным фенотипом и высоким риском обострений), чтобы избежать чрезмерного использования ИГКС [14].

Следует всегда четко представлять, какую опасность и какие побочные эффекты может повлечь за собой применение ИГКС у пациентов с ХОБЛ. Длительная терапия ИГКС вызывает целый ряд таких нежелательных явлений, как инфекционные осложнения, включая пневмонию, туберкулез легких и нетуберкулезные микобактериозы. При приеме ИГКС имеется риск прогрессирования и потери контроля при сахарном диабете 2-го типа, остеопороза и переломов, рецидивирующих язвенных кровотечений, катаракты и глаукомы [6, 13, 15]. Получены сведения, что ИГКС способны изменять состав микробиоты дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ, подавлять врожденные и приобретенные факторы защиты, что приводит к значительному увеличению бактериальной патогенной нагрузки на организм человека. Последнее обстоятельство может быть самостоятельным фактором увеличения риска пневмоний и бактериальных обострений ХОБЛ [17, 18].

Где же находится та золотая середина, когда применение топических кортикостероидов, точнее, добавление этой группы препаратов к базисной терапии ХОБЛ бронхолитиками длительного действия, будет давать больше пользы, чем вреда?

Исследования последних лет с высокой долей вероятности дают ответ на этот вопрос. За временной промежуток около 20–25 лет подходы к назначениям ИГКС претерпели существенные изменения.

Поскольку ИГКС при ХОБЛ могут играть как положительную, так и отрицательную роль (быть как «друзьями», так и «врагами»), их добавление при ХОБЛ к ДДБД должно быть строго индивидуализировано [16]. Разработанный ряд клинических и биологических маркеров, связанный с их преимуществами и рисками, сможет помочь врачам при принятии решения об использовании ИГКС при ХОБЛ у конкретного пациента (табл. 2).

Таким образом, согласно современным представлениям, основанием для включения в схему лекарственной терапии ИГКС следует считать:

- частоту обострения заболевания – 2 и более среднетяжелых в течение последнего года наблюдения пациента;

Таблица 2
ИГКС при ХОБЛ: выбор тактики [16]
Table 2
ICS in COPD: choice of tactics

Однозначно целесообразно	Рассмотреть возможность	Избегать применения
Госпитализации по поводу обострений в анамнезе*		Многочисленные эпизоды пневмонии
≥2 среднетяжелых обострения за год*	1 среднетяжелое обострение за год*	
Эозинофилия крови >0,3×10 ⁹ /л	Эозинофилия крови 0,1×10 ⁹ /л–0,3×10 ⁹ /л	Эозинофилия крови <0,1×10 ⁹ /л
Сопутствующая астма в анамнезе		Микобактериальная инфекция в анамнезе

Примечание: * несмотря на адекватную базисную терапию ДДБД.

- бронхиальную астму в анамнезе (т. е. АСО-синдром);
 - эозинофильный характер воспаления.
- В процессе принятия решения о начале (продолжении или прекращении) терапии ИГКС у пациента с ХОБЛ врач в обязательном порядке должен обратить внимание на следующие моменты:
- уровень эозинофилии крови (<0,1×10⁹/л или >0,3×10⁹/л) вне периода обострения заболевания;
 - БА в анамнезе;
 - случаи пневмоний в течение последнего года;
 - микобактериальные инфекции в анамнезе;
 - анамнез курения;
 - число обострений ХОБЛ и наличие госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ в течение последнего года;
 - использовались ли системные ГК при обострениях ХОБЛ;
 - назначались ли антибиотики при обострениях ХОБЛ;
 - степень тяжести респираторных нарушений (I–IV) при ХОБЛ.

В клинической практике имеет место широкое, нередко необоснованное применение комбинации бронхолитиков с ИГКС у пациентов с ХОБЛ.

Однако в алгоритме иницирующей терапии ХОБЛ рекомендаций GOLD 2022 г. назначение ИГКС в клинических группах А, В и С не рекомендуется. И только в группе D (выраженные проявления заболевания и высокий риск обострений) предусматривается их назначение, причем лишь при повышенном уровне эозинофилии периферической крови (рис. 2).

Рекомендации по последующей лечебной тактике (после оценки эффективности первоначально назначенной схемы) представляют собой более сложную схему (рис. 3). Здесь также требуется учет выраженности симптомов заболевания, числа обострений ХОБЛ за определенный период времени, случаев госпитализации. Для принятия решения о коррекции терапии рекомендуется провести оценку эффективности ранее назначенной (иницирующей) схемы лечения заболевания, учесть возможные побочные эффекты от применяемых медикаментов.



Рис. 2. Иницирующая фармакотерапия ХОБЛ
Fig. 2. Initial pharmacological treatment of COPD

Оценивая число обострений заболевания и факт перенесенных пневмоний, как врачи, так и пациенты должны быть внимательны к признакам и симптомам пневмонии, имея в виду, что клинические признаки пневмонии совпадают с признаками ухудшения (обострения) основного заболевания [9].

При необоснованном наличии в схеме лечения пациента с ХОБЛ препаратов из группы ИГКС предусмотрена возможность отмены последних с целью исключения их потенциальных местных и системных побочных эффектов и без потери эффективности терапии заболевания.

На рис. 4 представлен рекомендуемый в настоящее время алгоритм отмены ИГКС при ХОБЛ [13].

Предметом обсуждения в настоящее время остается кратность пересмотра лечебной тактики при ХОБЛ. На рис. 5 предлагается схема длительного наблюдения и коррекции лечебной тактики при ХОБЛ на основе оценки и анализа конкретной клинической ситуации.

В научной медицинской литературе последних десятилетий активно обсуждается вопрос о выборе наиболее адекватной для той или иной клинической ситуации ингаляционной формы для доставки лекарственного средства.

Не исключено, что вид ингалятора, удобство его применения имеет в практической медицине не меньшее значение, чем тот фармакологический препарат, который доставляется в дыхательные пути этим самым ингалятором.

Существует множество различных форм доставки ингаляционных препаратов. Это и широко распространенные привычные для пациента дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ), и порошковые формы, и разнообразные небулайзеры (компрессорные, ультразвуковые, мембранные). Предпочтения самого пациента

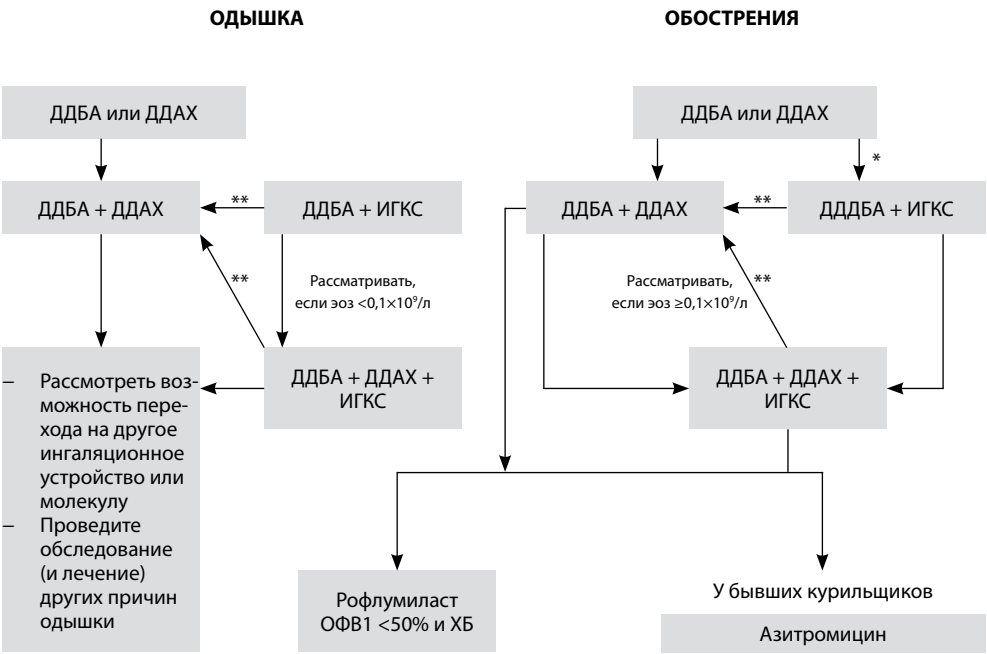


Рис. 3. Поддерживающая терапия при ХОБЛ
Fig. 3. Supportive therapy for COPD

Примечания: эоз – количество эозинофилов в крови; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты; ХБ – хронический бронхит; * рассматривать, если эоз $\geq 0,3 \times 10^9 / л$ или эоз $\geq 0,1 \times 10^9 / л$ и ≥ 2 среднетяжелых обострений / 1 госпитализация; ** рассмотреть снижение дозы ИГКС или переход на другую терапию при развитии пневмонии, неадекватных исходных показаниях или отсутствии ответа на ИГКС.

не следует игнорировать. На каждом приеме врач должен контролировать правильность использования пациентом ингаляционного устройства.

Достоверно установлено, что при выборе ингаляционного устройства для конкретного пациента с бронхообструктивным заболеванием необходим учет индивидуальной скорости вдоха, так как ряд устройств (например, с порошковой лекарственной формой) при выраженных степенях нарушения бронхиальной проходимости не в состоянии в полной мере обеспечить доставку препарата в дистальные отделы бронхиального дерева.

При выраженном нарушении бронхиальной проходимости наиболее предпочтительной ингаляционной формой доставки лекарственного препарата в дыхательные пути являются ДАИ в экстрамелкодисперсной комбинации частиц, которые показали свои преимущества при ХОБЛ с признаками дисфункции мелких дыхательных путей [4].

Целесообразность выбора экстрамелкодисперсной комбинации БДП/формотерол (ДАИ Фостер) при ХОБЛ обоснована способностью оказывать эффективное,



Рис. 4. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ
Fig. 4. The withdrawal algorithm of ICS in patients with COPD

Примечания: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; БА – бронхиальная астма; ДДБА – длительно действующие β2-агонисты; ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты; НЯ – нежелательные явления.

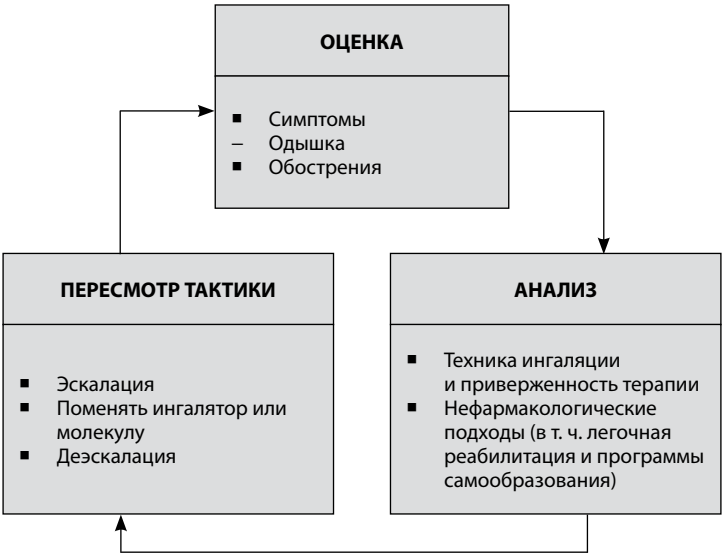


Рис. 5. Цикл управления ХОБЛ
Fig. 5. COPD control cycle

сопоставимое с другими препаратами противовоспалительное действие на дыхательные пути при минимально ингаляционных низких дозах кортикостероидов и, соответственно, при наиболее благоприятном профиле безопасности.

Еще одной клинической ситуацией, при которой именно экстрамелкодисперсная форма препарата БДП/Ф может найти свое применение – возможный переход на Фостер при появлении нежелательных явлений у пациентов с ХОБЛ на фоне применения других ИГКС при нецелесообразности отмены топических кортикостероидов [23].

Таким образом, уникальное соотношение эффективности и безопасности экстрамелкодисперсного комбинированного препарата БДП/Ф (ДАИ Фостер) позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора у пациентов с рецидивирующим течением и выраженными клиническими проявлениями ХОБЛ, особенно при наличии эозинофилии периферической крови и признаках дисфункции мелких дыхательных путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report) (electronic resource). Available at: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/> (accessed 11.02.2022).
2. Titova O., Kuzubova N., Lebedeva E., Preobrazhenskaya T. The effect of the use of an extra-fine combination of beclomethasone / formoterol at an early stage of the formation of a COPD model. *Russian Medical Journal*. 2022;2:16–20.
3. Titova O., Kuzubova N., Lebedeva E. Anti-inflammatory effect of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol aerosol (Foster) on rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2018;28(6):693–699. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-693-699. (in Russian)
4. Pisi R., Aiello M., Piraino A. Beclomethasone/Formoterol in extra-fine formulation improves small airway dysfunction in COPD patients. *Pulm Ther*. 2021;7:133–143. doi: 10.1007/s41030-021-00144-x
5. Crisafulli E., Pisi R., Aiello M. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration*. 2017;93(1):32–41. doi: 10.1159/000452479
6. Arpinelli F., Caramori G., Magnoni M.S. Risk of pneumonia during long term regular treatment of stable COPD with inhaled glucocorticoids: a systematic review. *Recenti Prog. Med*. 2017;108(4):175–182. doi: 10.1701/2681.27453. (in Italian)
7. Leshchenko I., Kudelya L., Ignatova G. Resolution of the council of experts "The place of anti-inflammatory therapy in COPD in real clinical practice" dated April 8, 2017, Novosibirsk. *Russian Medical Journal*. 2017;25(18):1322–1324.
8. PRAC reviews known risk of pneumonia with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002491.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
9. Inhaled corticosteroids containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/inhaled-corticosteroids-containing-medicinal-products-indicated-treatment-chronic-obstructive>
10. Festic E., Bansal V., Gupta E., Scanlon P.D. Association of Inhaled Corticosteroids with Incident Pneumonia and Mortality in COPD Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2016;13:312–326.
11. Bova A., Metel'skij S., Davidovskaya E. Chronic obstructive pulmonary disease: approaches to diagnosis and therapeutic tactics. *Military medicine*. 2022;2:21–30.
12. Suissa S., Dell'Aniello S., Gonzalez A.V. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J*. 2020;55:1901720. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01720-2019>
13. Avdeev S., Aisanov Z., Arkhipov V. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD patients: rationale and algorithms. *Int J COPD*. 2019;14:1267–80. doi: 10.2147/COPD.S207775
14. Miravittles M., Verhamme K., Calverley P.M.A., Dreher M., Bayer V., Gardev A., de la Hoz A., Wedzicha J., Price D. A Pooled Analysis of Mortality in Patients with COPD Receiving Dual Bronchodilation with and without Additional Inhaled Corticosteroid. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:545–558. doi: 10.2147/COPD.S350167
15. Avdeev S., Aisanov Z., Belevskij A. The concept of control of chronic obstructive pulmonary disease as a decision-making tool and optimization of basic therapy in real clinical practice. *Therapeutic archive*. 2020;92(1):89–95. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000489
16. Agusti A., Fabbri L.M., Singh D. Inhaled corticosteroids in COPD: Friend or foe? *Eur Respir J*. 2018;52:1801219. doi: 10.1183/13993003.01219-2018
17. Contoli M., Pauletti A., Rossi M.R. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J*. 2017;50(4):1700451. doi: 10.1183/13993003.00451-2017
18. Horita N., Goto A., Shibata Y. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2. doi: 10.1002/14651858.CD012066 Pub 2
19. Burge P.S. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ*. 2000;320. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7245.1297> (published 13 May 2000). Cite this as: BMJ. 2000;320:1297–1303.



20. Lung Health Study Research Group, Wise R., Connett J., Weinmann G., Scanlon P., Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000;343(26):1902–9. doi: 10.1056/NEJM200012283432601
21. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117–71.
22. Avdeev S., Ajsanov Z., Arhipov V. Inhaled glucocorticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology.* 2020;30(3):330–343. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-3-330-343. EDN QQCQZE.
23. Trofimenko I., Chernyak B. Extra fine combination of beclomethasone dipropionate and formoterol in the treatment of wheezing illnesses. *Medical Council.* 2020;11:108–115. doi: 10.21518/2079-701X-2020-11-108-115
24. Papi A., Vestbo J., Fabbri L., Corradi M., Prunier H., Cohuet G. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10125):1076–1084. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X
25. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J., Jones P., Agusti A., Paggiaro P., Wedzicha J.A., Singh D. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):523–5. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE
26. Titova O., Moiseev S. Clinical and pharmacological justification of triple therapy with two long-acting bronchodilators and inhaled glucocorticosteroid in patients with COPD. *Clinical pharmacology and therapy.* 2021;30(1):61–69. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-61-69
27. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020;8(6):585–96.
28. Barnes P. Corticosteroid effects on signaling cells. *Eur. Respir. J.* 2006;27(2):413–426.
29. Emel'yanov A. Efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in patients with bronchial asthma (lecture). *Russian Medical Journal.* 2018;3(1):20–25.
30. Vestbo J., TORCH Study Group. The TORCH (TOWards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur. Respir. J.* 2004;24:206–210.
31. Singh D., Nicolini G., Bindi E. Extrafine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol Combination Therapy in COPD. *BMC Pulm Med.* 2014;14:43. Available at: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-14-43>



Ищенко О.В.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Антилейкотриеновая стратегия снижения последствий гипервоспалительной реакции при COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.08.2022

Принята: 30.09.2022

Контакты: all-vgmu@mail.ru

Резюме

В настоящее время пандемия COVID-19 стала серьезным вызовом для общественного здравоохранения. Сохраняются постоянные усилия по поиску терапевтических возможностей потенциальных методов лечения COVID-19. Однако, несмотря на все эти усилия, эффективной терапии до сих пор не существует, и это остается глобальной проблемой для научного сообщества. Важную роль в индукции и персистенции гипериммунного воспаления при COVID-19 играют лейкотриены. Антилейкотриеновая терапия является перспективным вариантом лечения COVID-19 и его последствий. Фаворитом здесь является блокатор лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований обеспечивают четкое научное обоснование использования монтелукаста отдельно или в сочетании с противовирусной терапией при COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, лейкотриены, монтелукаст, гипериммунное воспаление

Ishchanka A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

An Anti-Leukotriene Strategy to Reduce the Consequences of a Hyperinflammatory Response in COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.08.2022

Accepted: 30.09.2022

Contacts: all-vgmu@mail.ru

Abstract

The COVID-19 pandemic has now become a major global public health disaster. There is persistence and ongoing efforts to find therapeutic options for potential treatments for COVID-19. However, despite all these efforts, there is still no effective therapy, and this remains a global problem for the scientific community. Leukotrienes play an important role in the induction and persistence of hyperimmune inflammation in COVID-19. Antileukotriene therapy is one of the attractive treatment options for COVID-19 and its consequences. The favorite here is the leukotriene receptor blocker – montelukast. The research results available to date provide a clear scientific rationale for the use of montelukast alone or in combination with antiviral therapy for COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, leukotrienes, montelukast, hyperimmune inflammation

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия коронавирусной инфекции COVID-19 нанесла значительный социальный и экономический ущерб, были заражены более полумиллиарда и умерли более 6 миллионов человек [1]. Коронавирус SARS-CoV-2, ранее не встречавшийся в человеческой популяции, имеет сходство с другими коронавирусами, вызывающими тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

За 2,5 года существования инфекции исследователи получили существенные знания о вирусе и клиническом течении прогрессирования COVID-19. Полностью расшифровано строение SARS-CoV-2, мониторятся его мутации. Раскрыты многие патогенетические механизмы COVID-19 и постковидного синдрома. В большинстве стран мира проводится массовая вакцинопрофилактика. Однако до настоящего времени продолжается гонка за поиском новых лекарств и перепрофилированием существующих.

Одной из нерешенных проблем остается борьба с гипervоспалительной реакцией системы иммунитета инфицированного пациента, как во время инфекции, так и после нее. Развитие гипervоспаления связывают прежде всего с гиперактивацией макрофагов и развитием цитокинового шторма. Однако в реакциях воспаления участвуют не только провоспалительные цитокины. Значительную роль в индукции

и персистенции воспаления играют эйкозаноиды, в том числе и лейкотриены (LT). Различные медиаторы воспаления, биосинтезируемые посредством пути арахидоновой кислоты, играют роль в развитии цитокиновых штормов, повреждающих инфицированные вирусом клетки. Поскольку провоспалительные эйкозаноиды, включая простагландины и лейкотриены, являются ключевыми посредниками в физиологических процессах, таких как воспаление, лихорадка, аллергия и боль, их роль при COVID-19 недооценена [2]. Будучи цитопатическим вирусом, SARS-CoV-2 вызывает повреждение или гибель инфицированных клеток и тканей, связанных с цитокиновым штормом. Цитолиз инфицированных клеток запускает локальные воспалительные пути, высвобождая биоактивные липиды. Клетки врожденного иммунитета, включая гранулоциты и моноциты/макрофаги, привлеченные в поврежденные участки тканей, также высвобождают биоактивные липиды [3]. Полиненасыщенные жирные кислоты и их метаболиты, несомненно, играют важную роль в развитии вирусной инфекции. Проведен литературный поиск опубликованных материалов о роли метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов при COVID-19 и возможности применения антилейкотриеновой терапии.

Краткое введение в иммунопатогенез инфекции SARS-CoV-2

Система иммунитета опирается на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Клетки врожденного иммунитета не являются антиген-специфичными и лишены иммунологической памяти. Они включают в себя нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, моноциты, макрофаги, естественные киллеры, различные типы дендритных клеток и особые врожденные лимфоциты. Адаптивный иммунитет обладает высокой степенью антигенспецифичности, для него характерно развитие иммунологической памяти. Реакции адаптивного иммунитета опосредованы лимфоцитами, которые рекомбинируют гены «антиген – рецептор» для обеспечения распознавания различных антигенов. Лимфоциты адаптивного иммунитета включают различные хелперные, регуляторные, цитотоксические Т-клетки и продуцирующие антитела В-лимфоциты.

Коронавирус SARS-CoV-2, как и любой другой вирус, воздействуя на систему иммунитета инфицированного человека, приводит к активации врожденных (в том числе и в клетках, распознающих молекулярные структуры, связанные с патогенами) и адаптивных механизмов защиты. Успешное инфицирование SARS-CoV-2 происходит за счет распознавания и связывания рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE-2) на поверхности клетки-мишени с белком S вируса, закрепления вирусной оболочки на клетке-мишени и, в конечном итоге, интернализации вирусного генома. Во время реакции слияния протеазы инфицированной клетки (трипсин, триптаза Clara, трипсиноподобная протеаза дыхательных путей человека, трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2)) катализируют связывание S-гликопротеинов вируса с клеткой-хозяином [4]. Основными клетками легочной ткани, в которые SARS-CoV-2 проникает, являются альвеолярные эпителиальные клетки. Кроме того, вирус проникает и в клетки системы иммунитета – нейтрофилы и макрофаги.

После проникновения в клетку вирусная РНК транслируется с использованием органелл клеток-мишеней. Инфицированные клетки посылают сигналы паттерн-распознающим рецепторам, присутствующим на антигенпрезентирующих клетках, что приводит к увеличению фагоцитарной активности и активации нейтрофилов,

макрофагов и высвобождению различных провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, таких как С-реактивный белок, интерлейкин (IL) 6, ферритин. Адаптивная система иммунитета усиливает врожденный иммунный ответ, вырабатывая цитокины, антитела и цитотоксические Т-клетки, способные бороться с инфицированными вирусом клетками.

Чрезмерная активация цитокинов вызывается дисбалансом в регуляции системы иммунитета. Такая дисфункция наблюдается в когортах COVID-19-пациентов в тяжелом и критическом состоянии. Сильными предикторами тяжелого течения заболевания являются высокие сывороточные уровни провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP-1)), ферритина, IL-10 [5]. Провоспалительные цитокины вызывают неконтролируемое накопление моноцитов/макрофагов и нейтрофилов в очаге инфекции. Эти клетки производят и выделяют цитотоксические вещества (реактивный кислород, миелопероксидаза, другие ферменты), что приводит к гибели клеток и повреждению тканей.

Еще одним важным патогенетическим механизмом прогрессирования COVID-19 является поражение эндотелия. Прямое воздействие вируса на эндотелиальные клетки, а также системное воспаление и цитокиновый шторм могут привести к эндотелииту, диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и коагулопатии в тяжелых случаях. Активированные эндотелиальные клетки повышают экспрессию молекул адгезии (Р-селектин), факторов свертывания (фактор Виллебранда), секретируют иммунные медиаторы (CCL2, IL-6). Моноциты реагируют на это, высвобождая тканевой фактор (TF) и повышая экспрессию гликопротеинового лиганда Р-селектина (PSGL). Одновременно происходит активация и агрегация тромбоцитов. Повышенное количество нейтрофилов и моноцитов в периферической крови коррелирует с тяжелым течением заболевания и летальным исходом.

Коронавирусы могут проявлять нейротропные свойства. Вирус SARS-CoV был обнаружен в головном мозге человека. Известно, что ACE-2 экспрессируется в головном мозге. Основываясь на данных исследований на животных, установлено, что SARS-CoV может проникать в мозг через обонятельный нерв, что приводит к быстрому транснейрональному распространению в связанные области мозга. Поскольку SARS-CoV инфицирует иммунные клетки, вирус может проникать в центральную нервную систему также гематогенным путем. Нынешняя инфекция COVID-19 подтвердила способность коронавирусов поражать нервную систему. Известны случаи менингита, энцефалита, острой некротизирующей геморрагической энцефалопатии, различных периферических нейропатий, ассоциированных с инфекцией COVID-19 [6]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 часто отмечают нарушения обоняния и вкуса, что может быть связано с прямым воздействием на нервную систему.

Роль биоактивных липидов в воспалительных реакциях

Классические эйкозаноиды, как липидные медиаторы, ответственны за острое воспаление, которое характеризуется классическими признаками: покраснением, жаром, отеком и болью [3]. Они обладают выраженными провоспалительными свойствами и запускают воспалительный каскад для элиминации патогена, после которой эйкозаноиды активно останавливают воспаление и способствуют полному восстановлению гомеостаза тканей. При нарушении разрешения инфекции воспаление

из острого переходит в хроническое, что приводит к дивергентному ремоделированию тканей и дисфункции органов [7]. Лейкотриены могут индуцировать острое воспаление, привлекая в очаг инфекции нейтрофилы/макрофаги и повышая проницаемость сосудов. В то же время LT играют центральную роль в поддержании воспаления при многих хронических заболеваниях [8].

Каскад арахидоновой кислоты и COVID-19

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту, высвобождаемую из мембранного фосфолипида фосфолипазой A2 (PLA 2). Арахидоновая кислота метаболизируется с образованием различных типов провоспалительных липидных медиаторов, таких как простагландины (PG), тромбоксаны – через циклооксигеназный (COX) путь, лейкотриены – через липоксигеназный (LOX) путь. Циклооксигеназа катализирует окисление арахидоновой кислоты в простагландин H₂, который затем изомеризуется в различные простааноиды. Существуют различные простагландины (PGE₂, PGI₂, PGD₂, PGF₂α), способствующие воспалительному процессу. После вирусной инфекции происходит активация системы иммунитета, включая высвобождение как провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α), так и эйкозаноидов (PG и LT) [8].

Помимо циклооксигеназного пути, в патофизиологию COVID-19 также вовлечен путь 5-липоксигеназы (5-LOX) с образованием лейкотриенов и липоксинов, обладающих про- и противовоспалительной активностью. Лейкотриены могут вызывать гипериммунные и воспалительные реакции с прогрессированием COVID-19.

Механизмы, объясняющие прогрессирование COVID-19 с участием лейкотриенов

Лейкотриены являются главными кандидатами на провоцирование гипериммунной воспалительной реакции при прогрессировании COVID-19 [9]. Повышенные уровни лейкотриенов были обнаружены в трахеальных аспиратах пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [10]. Лейкотриен B₄ (LTB₄) является одним из наиболее мощных известных хемоаттрактантов для моноцитов/макрофагов и нейтрофилов, участвует в миграции Т-клеток, усиливает активность дендритных клеток и способствует их миграции в лимфатические узлы. Его действие осуществляется посредством передачи сигналов через рецептор лейкотриенового подтипа 1 (BLT1), связанный с G-белком (GPCR) [11]. LTB₄, вероятно, является одним из ключевых медиаторов, осуществляющих значительную миграцию нейтрофилов и лимфоцитов в дыхательные пути, что приводит к выраженной лимфоцитопении крови, наблюдаемой при тяжелом течении COVID-19, и нейтрофилии в дыхательных путях [12].

Более того, цистеиниловые лейкотриены (CysLT) LTC₄ и LTD₄ являются одними из наиболее сильных агентов, способствующих повышению проницаемости сосудов, передающих сигналы через два подтипа GPCR – CysLT1 и CysLT2 [13]. CysLT также вызывают ряд воздействий на иммунные клетки. Например, вызывают активацию макрофагов, секрецию цитокинов воспалительными клетками и активацию транскрипции ядерного фактора-κB (NF-κB), который контролирует многочисленные гены, участвующие в воспалении. LTB₄ увеличивает продукцию TNF-α и действует синергично с IL-4, активируя В-лимфоциты. LTC₄, LTD₄, LTE₄ вызывают отек тканей, секрецию слизи и бронхоконстрикцию. Предшественник LTA₄ является мощным

хемоаттрактантом эозинофилов и индуцирует миграцию и активацию нейтрофилов и моноцитов. У пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии были обнаружены высокие уровни CysLT и провоспалительных цитокинов в плазме по сравнению с пациентами, не находящимися в отделении интенсивной терапии. Это говорит о том, что нарушение регуляции высвобождения CysLT и цитокинов является важным аспектом тяжелой формы COVID-19 [14]. Уровни LTE4 в моче могут быть выбраны в качестве надежного биомаркера тяжести COVID-19 [9].

Регуляция 5-LOX сложна. Исследования показывают, что PGE2, IL-4 и IL-13 снижают экспрессию 5-LOX в моноцитах, а IL-1 и интерферон (IFN) γ – повышают [15]. Роль ферментов 5-LOX в патогенезе некоторых инфекций, а также аллергических реакций хорошо известна. Например, уровни 5-LOX в дыхательных путях выше у пациентов с бронхиальной астмой, чем у пациентов без нее. Недавние исследования напрямую связывают действие 5-LOX на легочную ткань умерших пациентов с COVID-19 [16].

Исследование, проведенное на синовиальных фибробластах человека и моделях мышей, показало, что 5-LOX участвует в индуцированном TNF- α высвобождении провоспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1 [17]. Генерация TNF- α в легких усиливается LTb4 [18].

Плазмин внутреннего пути коагуляции может стимулировать 5-LOX у людей [18]. Взаимодействия между воспалением и коагуляцией могут многократно усиливать иммунный ответ организма и способствовать увеличению тяжести COVID-19.

Компоненты комплемента C3a и C5a активируют провоспалительный путь 5-LOX и могут играть синергичную роль в развитии выброса эйкозаноидов и ОРДС [19]. Показана активация комплемента при биопсии легких у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [20].

Все это усиливает гипериммунный воспалительный ответ в отношении COVID-19 [21].

Несмотря на то что лейкотриены обладают мощными воспалительными свойствами, до сих пор они не занимают лидирующие позиции среди биомаркеров COVID-19. Прежде всего это связано с трудностями лабораторного измерения лейкотриенов по сравнению с широко доступными клиническими диагностическими анализами цитокинов и других биомаркеров воспаления (например, С-реактивного белка) и коагуляции (например, D-димера). В клинических учреждениях нет рутинных диагностических тестов для измерения лейкотриенов. Их измерение чаще всего влечет за собой трудоемкий масс-спектрометрический анализ с предварительной твердофазной экстракцией из крови или мочи [22], к тому же большинство имеющихся в продаже наборов для иммуноферментного анализа не рекомендуются для диагностического применения. Затрудняет детекцию лейкотриенов их лабильность и быстрый метаболизм.

Антилейкотриеновая терапия как терапевтическая стратегия при COVID-19

Сегодня существует очень мало клинически одобренных препаратов класса модификаторов лейкотриенов. После 30 с лишним лет целенаправленных исследований в области антилейкотриеновой терапии, проводимых многими ведущими фармацевтическими компаниями, осталось лишь несколько одобренных препаратов. Разработка успешных терапевтических средств была сопряжена с «минным полем» заброшенных доклинических кандидатов.

В настоящее время антилейкотриеновые препараты делят на 4 класса:

- прямые ингибиторы 5-LOX (зилеутон и др.);
- ингибиторы активирующего протеина FLAP (BRP-187 и др.);
- антагонисты рецепторов сульфидопептидных LTC₄, LTD₄, LTE₄ (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст и др.);
- антагонисты рецепторов LTB₄ (U-75, 302 и др.).

Ингибиторы 5-LOX

Ингибиторы 5-LOX снижают синтез LT, влияя таким образом на образование провоспалительных цитокинов и снижая их патологический эффект [23]. В настоящее время ингибиторы 5-LOX широко исследуются для лечения ряда заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, бронхиальная астма, аллергический ринит. Вероятно, возможно их применение и для лечения гипервоспалительных состояний COVID-19. Ингибиторы 5-LOX могут быть полезны для остановки воспалительного каскада на его начальных стадиях и предотвращения прогрессирования.

Зилеутон. Зилеутон – единственный ингибитор 5-LOX, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для пациентов с бронхиальной астмой [24]. Он действует путем хелатирования активного центра компонента железа в ферменте 5-LOX. Зилеутон продемонстрировал многообещающие результаты в качестве потенциального средства для лечения сепсиса и других состояний, связанных с гиперцитокинемией, за счет уменьшения полиорганного повреждения и дисфункции у мышей. Более того, он уменьшал инфильтрацию лейкоцитов в легких, что является одной из важнейших характеристик COVID-19 [25]. Однако недавние исследования показывают, что зилеутон не только является слабым ингибитором 5-LOX у людей, но также вызывает гепатотоксичность, имеет сложный режим дозирования и несоответствующий профиль фармакокинетики/фармакодинамики [23].

PF-4191834. Лекарственное средство PF-4191834 разработано для лечения ревматоидного артрита, представляет собой новый ингибитор селективного окислительно-восстановительного потенциала 5-LOX с более адекватным ответом у людей, чем у зилеутона. Исследования показали, что PF-4191834 обладает всеми преимуществами ингибирования 5-LOX у людей, что делает его многообещающим средством для лечения COVID-19 [25].

Ингибиторы 5-LOX в стадии разработки. Препарат BRP-187 является ингибитором биосинтеза лейкотриенов *in vitro* и *in vivo*, блокируя сборку комплекса 5-LOX/FLAP в активированных моноцитах и полиморфноядерных лейкоцитах, а также является ингибитором микросомальной PGE₂-синтазы [26].

AM803 (в настоящее время известный как GSK2190915) представляет собой ингибитор FLAP, который выраженно снижает образование LTB₄ и в настоящее время проходит клинические испытания [27].

Блокаторы лейкотриеновых рецепторов. Роль и молекулярный механизм монтелукаста в лечении патологии легких при COVID-19

Монтелукаст – это высокоселективный антагонист CysLT₁, который в настоящее время используется для лечения бронхиальной астмы, в том числе аспириновой,

аллергического ринита и бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой. Его основной способ действия заключается в предотвращении передачи сигналов LT путем блокировки CysLTR1. Монтелукаст оказывает противовоспалительное действие путем ингибирования передачи сигналов NF-κB и окислительного стресса [9]. Ингибирование передачи сигналов NF-κB приводит к значительному снижению уровней провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α и MCP-1) [28]. В клинических исследованиях с участием пациентов с бронхиальной астмой было показано, что монтелукаст снижает уровень IL-6 [29], вероятно, терапевтическое использование у пациентов с COVID-19 может снизить тяжесть течения инфекции. Рецепторы CysLTR1, присутствующие в легких, участвуют в повышении проницаемости кровеносных сосудов, что приводит к отеку легких и структурным изменениям, таким как ремоделирование дыхательных путей и фиброз. Следовательно, конечным результатом ингибирования CysLT монтелукастом является снижение проницаемости кровеносных сосудов, ингибирование ангиогенеза в легких, уменьшение фиброза легких и ремоделирования дыхательных путей [28]. Таким образом, применение монтелукаста для снижения провоспалительных сигналов может быть эффективной терапевтической стратегией для пациентов с COVID-19.

Противовирусные эффекты монтелукаста

В настоящее время актуальной является концепция перепрофилирования лекарств. Это развивающийся метод, в котором одобренные лекарства используются как потенциальные кандидаты для лечения различных заболеваний. Разработка новых лекарств с нуля – это длительный и дорогостоящий процесс. В связи с этим популярность перепрофилирования лекарств постоянно растет. Особенно это стало актуальным во время новой коронавирусной эпидемии.

Первоначально исследовалась потенциальная роль монтелукаста в лечении инфекции SARS-CoV-2 с помощью подходов многомасштабного молекулярного моделирования. В нескольких компьютерных исследованиях была проверена возможность связывания монтелукаста с основной протеазой (M pro) или 3-химотрипсиноподобной протеазой (3CL pro) коронавируса SARS-CoV-2 [30, 31]. Химотрипсиноподобная цистеиновая протеаза 3CL pro в SARS-CoV-2 является жизненно важным ферментом, участвующим в процессинге, сборке и репликации вируса. В одном из исследований *in silico*, нацеленном на 3CL pro SARS-CoV-2, сообщалось о вероятном высокоаффинном связывании монтелукаста с двумя потенциальными фрагментами в центральной и терминальной областях 3CL pro протеина [32]. Поскольку 3CL pro участвует в сборке вирусных белков и их созревании, монтелукаст может вызывать ингибирование репликации SARS-CoV-2 путем связывания с 3CL pro. Кроме того, проведено моделирование *in silico* с мутантными формами SARS-CoV-2. Исследования подтверждают влияние монтелукаста как на формы дикого типа (WT), так и на другие варианты SARS-CoV-2: происходящие из Великобритании (B.1.1.7, альфа-вариант), Южной Африки (B.1.351, бета-вариант), дельта-вариант (B.1.617.2).

Молекулярно-динамическое моделирование показало, что монтелукаст будет нарушать структуру рецепторсвязывающего фрагмента S белка RBD SARS-CoV-2, соединяясь с областью, близкой к RBD (ARG-331, ASN-368, VAL-369, THR-404, SER-488) [33].

Функциональная значимость монтелукаста против инфекции SARS-CoV-2 показана ингибированием инфекции *in vitro*. Монтелукаст предотвращал заражение

SARS-CoV-2 (WT, бета-вариант, но не альфа-вариант) при высоких значениях IC50 выше 137,3 мкМ [33]. Поскольку монтелукаст действует как антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов, предотвращая активацию клеток и выработку медиаторов воспаления, таких как IL-6, исследователи пришли к выводу о том, что монтелукаст может также снижать SARS-CoV-2-индуцированную экспрессию цитокинов иммунными клетками. В эксперименте монтелукаст частично ингибировал выброс IL-6 и IL-8 лейкоцитами, индуцированный вирусом SARS-CoV-2 [33]. По мнению авторов эксперимента, монтелукаст контролирует высвобождение IL-6 непосредственно через блокирование лейкотриеновых рецепторов.

Таким образом, монтелукаст может обладать способностью модулировать патологию COVID-19 через подавление вирулентности вируса SARS-CoV-2. Противовирусная активность монтелукаста дополняется его клинически установленными противовоспалительными эффектами, вызываемыми блокадой рецепторов CysLT1 и ингибированием экспрессии цитокинов в активированных макрофагах.

Способность монтелукаста снижать риск заражения COVID-19 оценивалась в ретроспективных обсервационных клинических исследованиях, результаты которых показали, что возникновение случаев COVID-19 и ухудшение функции легких среди пациентов, получавших монтелукаст, были значительно снижены по сравнению с группой лиц, не получавших монтелукаст [9].

Влияние монтелукаста на тромбоциты и сосудистые повреждения

Известно, что комбинация клопидогреля и монтелукаста при лечении бронхиальной астмы снижает воспаление дыхательных путей в экспериментах на животных [34]. Тромбоциты экспрессируют рецепторы лейкотриенов CysLT1R и CysLT2R [35], возможна активация тромбоцитов с помощью лейкотриена LTC4 [36]. Стимуляция тромбоцитов LTC4 приводила к усилению экспрессии Р-селектина плазматической мембраны, который привлекает лейкоциты и активирует высвобождение медиаторов воспаления (тромбоксана A2, CXCL4 и RANTES) [36]. Кроме того, *in vitro* стимуляция тромбоцитов человека лейкотриенами LTC4, LTD4 и LTE4 также индуцирует высвобождение RANTES [35]. Эти наблюдения позволяют предположить, что CysLT могут участвовать в активации тромбоцитов и что возможно использование антагонистов CysLT1R, таких как монтелукаст, особенно в сочетании с антитромбоцитарными препаратами, такими как клопидогрел [37].

Монтелукаст ингибирует активацию тромбоцитов, индуцированную плазмой COVID-19-пациентов, за счет предотвращения поверхностной экспрессии TF и Р-селектина, уменьшения образования циркулирующих моноцитарно- и гранулоцитарно-тромбоцитарных агрегатов и полного ингибирования высвобождения TF из циркулирующих микровезикул [38].

Влияние монтелукаста на нервную систему

Большое количество доклинических экспериментов продемонстрировали, что монтелукаст способствует восстановлению, регенерации и омоложению центральной нервной системы (ЦНС) на животных моделях старения, хронических нейродегенеративных заболеваний и острых поражений ЦНС. Например, у старых крыс монтелукаст реактивировал нейрогенез, уменьшал нейровоспаление,

восстанавливал гематоэнцефалический барьер и улучшал обучение и память [39]. Монтелукаст восстанавливал волокна нервной системы и улучшал неврологическую функцию в модели острого инсульта на животных [40]. В модели рассеянного склероза у животных монтелукаст снижал хемотаксис Т-клеток и восстанавливал целостность гематоэнцефалического барьера [41].

Инфекция SARS-CoV-2 повреждает мозг с участием различных клеточных механизмов, индуцируя нейровоспаление. Эти повреждения затрагивают гематоэнцефалический барьер, нейроны и глию, а также клетки-предшественники нейронов. Монтелукаст, действуя защитным и регенеративным образом, может иметь потенциал для защиты и восстановления от повреждений головного мозга, вызванных SARS-CoV-2.

Перспективы применения монтелукаста в клинической практике для лечения острого COVID-19 и в период последствий коронавирусной инфекции

Основываясь на теоретических и практических доказательствах эффективности монтелукаста при COVID-19, в настоящее время проходят семь клинических испытаний монтелукаста как при остром COVID-19, так и в периодах пост- и лонгковида (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=montelukast&cond=COVID-19>) [42].

Синглон. На сегодняшний день выбор препаратов на основе монтелукаста достаточно широк. Бесспорным лидером среди генерических форм, на наш взгляд, является Синглон (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). На этапе регистрации он убедительно продемонстрировал полную биоэквивалентность оригинальному препарату. Синглон рекомендован к применению с 2-летнего возраста. Применяется внутрь 1 раз в сутки в дозах 4 мг (в возрасте 2–5 лет), 5 мг (в возрасте 6–15 лет), 10 мг (15 лет и старше), показан для длительного приема при бронхиальной астме и аллергическом рините.

Личный позитивный опыт работы с Синглоном при вирусиндуцированных обострениях бронхиальной астмы у детей и взрослых позволяет рекомендовать монтелукаст (Синглон) для лечения постковидной гиперреактивности бронхов.

Кроме монотерапии монтелукастом, исследуются его комбинации с зафирлукастом, левоцетиризином, ивермектином, гидроксихлорохином, азитромицином, ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелем [9].

Возможные ограничения терапии монтелукастом

Профиль безопасности монтелукаста клинически установлен и считается хорошим с редкими шансами лекарственного взаимодействия. Однако сообщалось, что совместное применение монтелукаста с индукторами цитохрома P450 (такими как фенobarбитал и рифампицин) требует особого внимания, поскольку может значительно снизить биодоступность монтелукаста. Кроме того, FDA выпустило предупреждение для использования монтелукаста, учитывая связанные с ним нейropsychиатрические побочные эффекты (беспокойство, нарушения сна, депрессивные эпизоды и суицидальные наклонности). Однако этот эффект может быть обусловлен воспалительной реакцией и неврологическим дисбалансом в гиппокампе. Помимо этого, до сих пор не сообщалось о каких-либо других проблемах с клиническим применением монтелукаста [43].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время пандемия COVID-19 стала серьезной глобальной катастрофой для общественного здравоохранения. Сохраняются настойчивость исследователей и постоянные усилия по поиску терапевтических возможностей потенциальных методов лечения COVID-19. Однако, несмотря на все эти усилия, эффективной терапии до сих пор не существует, и это остается глобальной проблемой для научного общества.

Одним из привлекательных вариантов лечения COVID-19 и его последствий является применение антилейкотриеновой терапии. Фаворитом здесь является блокатор лейкотриеновых рецепторов – монтелукаст. Действительно, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований обеспечивают четкое научное обоснование использования монтелукаста отдельно или в сочетании с противовирусной терапией при COVID-19.

Возможная роль монтелукаста в модуляции гипервоспаления при COVID-19 состоит из сочетания эффектов монтелукаста:

1. Прямая блокада вируса SARS-CoV-2 через связывание с S-протеином.
2. Ингибирование репликации SARS-CoV-2 путем связывания с ферментом 3CL pro.
3. Противовоспалительное действие путем ингибирования передачи сигналов через NF-κB, что приводит к значительному снижению уровней провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α и MCP-1).
4. Вероятный антитромботический эффект.
5. Вероятный противовоспалительный и репаративный эффект нервной системы.

Важно отметить, что монтелукаст не новый препарат, он имеет длительную положительную историю клинического применения. Монтелукаст обладает безопасной многообещающей возможностью клинического применения при COVID-19 как отдельно, так и в комбинации с противовирусными препаратами.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Ripon M.A.R., Bhowmik D.R., Amin M.T., Hossain M.S. Role of arachidonic cascade in COVID-19 infection: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2021;154:106539. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2021.106539
3. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420(6917):846–52. doi: 10.1038/nature01320
4. Wang Q., Qiu Y., Li J.-Y., Zhou Z.-J., Liao C.-H., Ge X.-Y. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Virol. Sin.* 2020;35:337–339.
5. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
6. Bhardwaj A., Sapra L., Saini C., Azam Z., Mishra P.K., Verma B., Mishra G.C., Srivastava R.K. COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies. *Int Rev Immunol.* 2022;41(2):171–206. doi: 10.1080/08830185.2021.1883600
7. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010;140(6):871–82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029
8. Dennis E.A., Norris P.C. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):511–23. doi: 10.1038/nri3859. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):724.
9. Funk C.D., Ardakani A. A Novel Strategy to Mitigate the Hyperinflammatory Response to COVID-19 by Targeting Leukotrienes. *Front Pharmacol.* 2020;11:2124. doi: 10.3389/fphar.2020.01214
10. Sala A., Murphy R.C., Voelkel N.F. Direct airway injury results in elevated levels of sulfidopeptide leukotrienes, detectable in airway secretions. *Prostaglandins.* 1991;42(1):1–7. doi: 10.1016/0090-6980(91)90088-w
11. Sasaki F., Yokomizo T. The leukotriene receptors as therapeutic targets of inflammatory diseases. *Int Immunol.* 2019;31(9):607–615. doi: 10.1093/intimm/dxz044
12. Zhang X., Tan Y., Ling Y., Lu G., Liu F., Yi Z., Jia X., Wu M., Shi B., Xu S., Chen J., Wang W., Chen B., Jiang L., Yu S., Lu J., Wang J., Xu M., Yuan Z., Zhang Q., Zhang X., Zhao G., Wang S., Chen S., Lu H. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature.* 2020;583(7816):437–440. doi: 10.1038/s41586-020-2355-0
13. Capra V., Thompson M.D., Sala A., Cole D.E., Folco G., Rovati G.E. Cysteinyl-leukotrienes and their receptors in asthma and other inflammatory diseases: critical update and emerging trends. *Med Res Rev.* 2007;27(4):469–527. doi: 10.1002/med.20071

14. Xie P, Ma W., Tang H., Liu D. Severe COVID-19: A Review of Recent Progress With a Look Toward the Future. *Front Public Health*. 2020;8:189. doi: 10.3389/fpubh.2020.00189
15. Hedi H., Norbert G. 5-Lipoxygenase Pathway, Dendritic Cells, and Adaptive Immunity. *J Biomed Biotechnol*. 2004;2004(2):99–105. doi: 10.1155/S1110724304310041
16. Ayola-Serrano N.C., Roy N., Fathah Z., Anwar M.M., Singh B., Ammar N., Sah R., Elba A., Utt R.S., Pecho-Silva S., Rodriguez-Morales A.J., Dhama K., Quraishi S. The role of 5-lipoxygenase in the pathophysiology of COVID-19 and its therapeutic implications. *Inflamm Res*. 2021;70(8):877–889. doi: 10.1007/s00011-021-01473-y
17. Lin H.C., Lin T.H., Wu M.Y., Chiu Y.C., Tang C.H., Hour M.J., Liou H.C., Tu H.J., Yang R.S., Fu W.M. 5-Lipoxygenase inhibitors attenuate TNF- α -induced inflammation in human synovial fibroblasts. *PLoS One*. 2014;9(9):e107890. doi: 10.1371/journal.pone.0107890
18. McCarthy M.K., Weinberg J.B. Eicosanoids and respiratory viral infection: coordinators of inflammation and potential therapeutic targets. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:236345. doi: 10.1155/2012/236345
19. Markiewski M.M., Lambris J.D. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol*. 2007;171(3):715–27. doi: 10.2353/ajpath.2007.070166
20. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., Yancopoulou D., Garlanda C., Ciceri F., Lambris J.D. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):448.
21. Maeba S., Ichiyama T., Ueno Y., Makata H., Matsubara T., Furukawa S. Effect of montelukast on nuclear factor kappaB activation and proinflammatory molecules. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94(6):670–4. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61326-9
22. Murphy R.C., Barkley R.M., Zemski Berry K., Hankin J., Harrison K., Johnson C., Krank J., McAnoy A., Uhlson C., Zarini S. Electrospray ionization and tandem mass spectrometry of eicosanoids. *Anal Biochem*. 2005;346(1):1–42. doi: 10.1016/j.ab.2005.04.042
23. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Hardy M., Anderson G.D., Dufield D., Cortes-Burgos L., Pufahl R.A., Graneto M. Pharmacology of PF-4191834, a novel, selective non- σ -5-lipoxygenase inhibitor effective in inflammation and pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):294–301. doi: 10.1124/jpet.110.166967
24. Bouchette D., Preuss C.V. Zileuton. *xPharm Compr Pharmacol Ref [Internet]*. Elsevier Inc. 2007:1–3. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448202/>
25. Collin M., Rossi A., Cuzzocrea S., Patel N.S., Di Paola R., Hadley J., Collino M., Sauterin L., Thiemermann C. Reduction of the multiple organ injury and dysfunction caused by endotoxemia in 5-lipoxygenase knockout mice and by the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton. *J Leukoc Biol*. 2004;76(5):961–70. doi: 10.1189/jlb.0604338
26. Garscha U., Voelker S., Pace S., Gerstmeier J., Emini B., Liening S. BRP-187: a potent inhibitor of leukotriene biosynthesis that acts through impeding the dynamic 5-lipoxygenase/5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) complex assembly. *Biochem Pharmacol [Internet]*. 2016;119:17–26. doi: 10.1016/j.bcp.2016.08.023
27. Follows R.M., Snowise N.G., Ho S.Y., Ambery C.L., Smart K., McQuade B.A. Efficacy, safety and tolerability of GSK2190915, a 5-lipoxygenase activating protein inhibitor, in adults and adolescents with persistent asthma: a randomised dose-ranging study. *Respir Res*. 2013;14(1):54. doi: 10.1186/1465-9921-14-54
28. Wu A.Y., Chik S.C., Chan A.W., Li Z., Tsang K.W., Li W. Anti-inflammatory effects of high-dose montelukast in an animal model of acute asthma. *Clinical & Experimental Allergy*. 2003;33:359–366. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01615.x>
29. Qu X., Chen Y., Yin C. Effect of montelukast on the expression of CD4+CD25+ regulatory T cells in children with acute bronchial asthma. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2381–2386. doi: 10.3892/etm.2018.6485
30. Fidan C., Aydoğdu A. As a potential treatment of COVID-19: Montelukast. *Med Hypotheses*. 2020;142:109828. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109828
31. Copertino D.C., Duarte R.R.R., Powell T.R., de Mulder Rougie M., Nixon D.F. Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2021;93(1):187–189. doi: 10.1002/jmv.26229
32. Farag A., Wang P., Boys I.N., L. Eitson J., Ohlson M.B., Fan W. Identification of Atovaquone, Quabain and Mebendazole as FDA Approved Drugs Targeting SARS-CoV-2 (Version 4). *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020.
33. Luedemann M., Stadler D., Cheng C.C., Protzer U., Knolle P.A., Donakonda S. Montelukast is a dual-purpose inhibitor of SARS-CoV-2 infection and virus-induced IL-6 expression identified by structure-based drug repurposing. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:799–811. doi: 10.1016/j.csbj.2022.01.024
34. Trinh H.K.T., Nguyen T.V.T., Choi Y., Park H.S., Shin Y.S. The synergistic effects of clopidogrel with montelukast may be beneficial for asthma treatment. *J. Cell. Mol. Med*. 2019;23:3441–3450. doi: 10.1111/jcmm.14239
35. Hasegawa S., Ichiyama T., Hashimoto K., Suzuki Y., Hirano R., Fukano R. Functional expression of cysteinyl leukotriene receptors on human platelets. *Platelets*. 2010;21:253–259. doi: 10.3109/09537101003615394
36. Cummings H.E., Liu T., Feng C., Laidlaw T.M., Conley P.B., Kanaoka Y. Cutting edge: leukotriene C4 activates mouse platelets in plasma exclusively through the type 2 cysteinyl leukotriene receptor. *J. Immunol*. 2013;191:5807–5810. doi: 10.4049/jimmunol.1302187
37. Foster H.R., Fuerst E., Lee T.H., Cousins D.J., Woszczek G. Characterisation of P2Y₁₂ receptor responsiveness to cysteinyl leukotrienes. *PLoS ONE*. 2013;8:e58305. doi: 10.1371/journal.pone.0058305
38. Camera M., Canzano P., Brambilla M., Rovati G.E. Montelukast Inhibits Platelet Activation Induced by Plasma From COVID-19 Patients. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:784214. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.784214>
39. Marschallinger J., Altendorfer B., Rockenstein E., Holztrattner M., Garnweidner-Raith J., Pillichshammer N. The leukotriene receptor antagonist montelukast reduces alpha-synuclein load and restores memory in an animal model of dementia with lewy bodies. *Neurotherapeutics*. 2020;17:1061–1074. doi: 10.1007/s13311-020-00836-3
40. Gelosa P., Bonfanti E., Castiglioni L., Delgado-Garcia J.M., Gruart A., Fontana L. Improvement of fiber connectivity and functional recovery after stroke by montelukast, an available and safe anti-asthmatic drug. *Pharmacol. Res*. 2019;142:223–236. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.025
41. Wang L., Shen Y., Li M., Chuang H., Ye Y., Zhao H. Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol*. 2020;267:2777–2789. doi: 10.1007/s00415-020-09974-2
42. Mera-Cordero F., Bonet-Monne S., Almeda-Ortega J., Garcia-Sangenis A., Cunillera-Puértolas O., Contreras-Martos S., Alvarez-Muñoz G., Monfà R., Balanzo-Joué M., Morros R., Salvador-Gonzalez B. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol. *Trials*. 2022;23(1):19. doi: 10.1186/s13063-021-05951-w. Erratum in: *Trials*. 2022;23(1):130.
43. Aigner L., Pietrantonio F., Bessa de Sousa D.M., Michael J., Schuster D., Reitsamer H.A., Zerbe H., Studnicka M. The Leukotriene Receptor Antagonist Montelukast as a Potential COVID-19 Therapeutic. *Front Mol Biosci*. 2020;7:610132. doi: 10.3389/fmolb.2020.610132



Ниткин Д.М.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Актуальные аспекты рецидивирующей инфекции мочевых путей

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 15.09.2022

Принята: 18.10.2022

Контакты: nitkin@tut.by

Резюме

В статье представлен обзор современных данных по профилактике рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин. Отдельное внимание уделено актуальным аспектам эпидемиологии и этиологии рассматриваемой проблемы, а также факторам риска развития рецидивов. В соответствии с рекомендациями гайдлайна Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению инфекции мочевых путей, а также с позиции доказательной медицины рассмотрены основные методы профилактики. Акцентируется внимание на неантибактериальных методах профилактики, а также эффективности и безопасности фитопрофилактики рецидивов клинической манифестации инфекции мочевых путей.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, рецидивирующая инфекция мочевых путей, циститы, методы профилактики, фитопрофилактика

Nitkin D.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Actual Aspects of the Recurrent Urinary Tract Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 15.09.2022

Accepted: 18.10.2022

Contacts: nitkin@tut.by

Abstract

The article provides an overview of the up-to-date data on the prevention of recurrent urinary tract infection in women. Special attention is paid to the current aspects of the epidemiology and etiology of the problem, as well as the risk factors for the development of relapses. The main methods of prevention are considered in accordance with the recommendations of the European Association of Urology Guidelines for the diagnosis and treatment of urinary tract infections and to the standpoint of evidence-based medicine. Attention is focused on non-antibacterial methods of prophylaxis especially on

the effectiveness and safety of phytoprophylaxis of recurrences of clinical manifestations of urinary tract infection.

Keywords: urinary tract infection, recurrent urinary tract infection, cystitis, methods of prevention, phytoprophylaxis

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в урологической практике является рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей (ИНМП), под которой понимают 2 рецидива клинической манифестации инфекции в течение 6 месяцев или 3 в течение 1 года. Встречается данное заболевание преимущественно у женщин репродуктивного возраста. По данным литературы, от 10 до 20% женщин страдают рецидивирующим течением инфекции нижних мочевых путей. При неадекватном лечении острого цистита почти у половины пациенток может наступить рецидив инфекции нижних мочевых путей в течение года [2, 4].

Рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей представляет собой не только медицинскую, но и огромную социально-экономическую проблему. Отмечается увеличение временной нетрудоспособности пациенток. Ежегодно затраты на лечение инфекций нижних мочевых путей достигают нескольких миллиардов долларов. Кроме того, на фоне обострения инфекции значительно снижается качество жизни пациенток. Постоянные рецидивы приводят к нарушению психоэмоционального состояния женщин, вплоть до развития неврозов и психосоматической симптоматики [3, 4].

В отечественной и зарубежной литературе до сих пор не существует единого объяснения стойкого характера рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин. Тем не менее выделяют множество факторов, с которыми пациенты связывают наступление обострений ИНМП. Наиболее часто причиной рецидивирования является переохлаждение организма, что является скорее триггерным фактором. Молодые сексуально активные женщины зачастую связывают обострения ИНМП с половыми контактами. В целом факторы, предрасполагающие к рецидивированию, можно разделить на поведенческие, урогенитальные и биологические. Так, причинами рецидивов ИНМП могут быть аномалии положения наружного отверстия уретры, инфекции, передающиеся половым путем, различные гинекологические заболевания, нарушения биоценоза влагалища, несоблюдение правил личной гигиены, всевозможные нарушения уродинамики. Разумеется, при выявлении указанных причин их устранение будет являться залогом успешного лечения пациенток с рецидивирующей ИНМП. Однако далеко не всегда в случаях стойкого рецидивирования ИНМП присутствуют явные тому причины. Для того чтобы разобраться в этой проблеме, необходимо обратить внимание на этиологию заболевания. Европейская ассоциация урологов выделяет целый ряд факторов риска рецидивирования клинической манифестации инфекции мочевых путей (ИМП) для молодых и пожилых (постменопаузальных) женщин (см. таблицу) [5].

Наибольшую роль в развитии инфекции нижних мочевых путей играют микробы семейства энтеробактерий, преимущественно штаммы кишечной палочки. При этом, по данным разных авторов, кишечная палочка является главным этиологическим фактором развития инфекции мочевых путей не менее чем в 70% случаев. В то же

Возраст-ассоциированные факторы риска рецидива ИМП
Age-associated risk factors for UTI recurrence

Молодые и пременопаузальные	Постменопаузальные и пожилые
Половая жизнь	История ИМП до менопаузы
Использование спермицидов	Недержание мочи
Новый половой партнер	Атрофический вагинит вследствие эстрогенной недостаточности
Наличие ИМП в анамнезе у матери	Цистоцеле
ИМП в течение детского возраста	Наличие остаточной мочи

время причиной инфекции нижних мочевых путей являются такие микроорганизмы, как клебсиелла, протей, стрептококк, стафилококк и энтерококк. В целом доля их составляет около 20%. Однако при рецидивирующей инфекции мочевых путей удельный вес кишечной палочки в этиологической структуре снижается. Так, по нашим данным, микробный спектр мочи при рецидивирующей инфекции представляется уже следующим образом: *E. coli* – 54,8%, *Enterococcus faecalis* – 30,4%, другие – 17,8%. Представленный факт делает обязательным выполнение посева мочи на микрофлору у пациентов данной категории [1].

Частые рецидивы инфекции мочевых путей приводят к широкому, порой бесконтрольному, применению антибиотиков, что в свою очередь приводит к возрастанию резистентности уропатогенов к антимикробным средствам. Именно поэтому постоянно растущий уровень резистентности микроорганизмов к используемым антибиотикам становится серьезной проблемой в лечении рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей. В этой связи некоторые группы антибактериальных препаратов потеряли свою актуальность в лечении пациентов этой категории. В исследовании ДАРМИС (2018) в категории неосложненных ИМП уровень резистентности кишечной палочки к ципрофлоксацину составил 27,9%, а среди осложненных ИМП резистентность кишечной палочки к ципрофлоксацину достигала почти 45,9%. Поэтому фторхинолоны не рекомендованы для лечения неосложненной инфекции мочевых путей (FDA, 2016, EAU, 2019). Таким образом, сегодня в медицине существует огромная проблема в виде растущей резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Зачастую в литературе можно встретить термин «кризис антибиотика». Действительно, в последние десятилетия фармацевтическая промышленность выпускает все меньше и меньше принципиально новых антибактериальных средств, а применение антибиотиков с каждым годом расширяется. Очевидно, что перспектива решения сложившейся проблемы состоит в рационализации подходов к использованию существующих антибактериальных средств, а также в поиске альтернативных методов лечения и профилактики рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей [2–5].

С целью сохранения резерва эффективности существующих антибактериальных препаратов для настоящего и будущих поколений 11 сентября 2001 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала Глобальную стратегию по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. Стратегия предполагает рациональное использование антибактериальных препаратов строго по показаниям с учетом локальной чувствительности и по назначению врача.

На сегодняшний день с целью предупреждения рецидивов инфекции нижних мочевых путей профессиональными урологическими ассоциациями разных стран

определены несколько направлений профилактического лечения: поведенческая терапия по устранению факторов риска, антибактериальная профилактика, иммуноактивная профилактика, гормональная профилактика местными эстрогенами, профилактика с использованием D-маннозы, профилактика пробиотиками, применение эндовезикальных инстилляций, профилактика препаратами клюквы и фитопрофилактика [5].

Поведенческая терапия рассматривается как базовый вариант профилактики и включает в себя: диету (ограничение острой пищи и алкоголя), водную нагрузку (дополнительный прием до 1500 мл жидкости в сутки или увеличение среднесуточного объема выпитой жидкости на 50%), режим мочеиспусканий (мочеиспускание «по часам», не задерживать мочу в мочевом пузыре), посткоитальное мочеиспускание, соблюдение личной гигиены и избегание переохлаждений [4, 5].

Антимикробная профилактика. Применение противомикробных препаратов с целью профилактики рецидивирования инфекции мочевых путей у взрослых женщин имеет несколько стратегий, однако неоднозначно оценивается многими специалистами-урологами. Противомикробные препараты можно назначать в виде постоянной профилактики низкими дозами в течение длительных периодов (от трех до шести месяцев) или в качестве посткоитальной профилактики, поскольку обе схемы снижают частоту ИМП.

Длительная профилактика имеет эффективность до 95% и основана она на снижении микробной нагрузки в мочевых путях, за время которой происходит восстановление защитных механизмов слизистой уrogenитального тракта. Посткоитальная профилактика основана на применении противомикробных препаратов до или после полового акта, который может являться фактором риска рецидивирования. Европейская ассоциация урологов (2021) рекомендует использовать для противомикробной профилактики следующие схемы лечения, которые включают в себя: нитрофурантоин 50 или 100 мг один раз в день, фосфомицин трометамол 3000 мг каждые десять дней, триметоприм 100 мг один раз в день, а во время беременности цефалексин 125–250 мг или цефаклор 250 мг один раз в день. Выбор противомикробного препарата должен основываться на данных чувствительности выделенного микроорганизма к имеющимся антибиотикам [5].

Для пациентов с хорошей комплаентностью можно рассмотреть возможность самодиагностики и самолечения с коротким курсом лечения антимикробными препаратами. Интермиттирующее самолечение предполагает использование препаратов самим пациентом и требует специального обучения пациентов. Выбор противомикробных препаратов такой же, как и при спорадических острых неосложненных ИМП [5].

Иммунопрофилактика. Одним из наиболее перспективных методов лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является иммунопрофилактика. Европейская ассоциация урологов рекомендует использовать иммунопрофилактическое лечение рецидивирующей ИМП как альтернативный метод неантимикробной профилактики.

Хроническое затяжное течение инфекции мочевых путей с частыми рецидивами представляет собой синдром недостаточности регуляторного звена иммунитета. С целью коррекции иммунного ответа необходимо выявить первичное пораженное функциональное звено и последующие компенсаторные изменения.

Роль врожденного иммунитета состоит в первую очередь в защите против острой бактериальной инвазии. Иммунный ответ каждого пациента контролируется генетически детерминированными механизмами реагирования на факторы вирулентности *E. coli* (фимбрии Р и 1-го типа), служащие адгезинами к слизистой мочевого пузыря. Toll-like-рецепторы передают информацию на внутриклеточные сигнальные пути, а хемокиновые рецепторы распознают факторы вирулентности уропатогенов и активизируют нейтрофилы. Через секрецию интерферонов, хемокинов и цитокинов в зоне поражения формируется провоспалительный ответ. Таким образом, активность Toll-like-рецепторов будет определять индивидуальное реагирование организма на внедрение уропатогенных бактерий. Таким образом, иммунотерапия является актуальным направлением лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей.

Вакцинация стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунитета, миграцию лимфоцитов в собственную пластинку слизистой мочевого пузыря, что приводит к повышению местного синтеза секреторного иммуноглобулина А (s-IgA) и активации макрофагов. Секреторный IgA значительно снижает адгезию пилей и фимбрий бактерий к уротелию, то есть нивелирует один из главных факторов бактериальной патогенности и снижает вероятность рецидивирования клинических проявлений. После иммунизации отмечено повышение активности макрофагов в слизистой мочевого пузыря как элемента естественной резистентности чужеродным антигенам.

Гормональная профилактика местными эстрогенами. Для женщин, находящихся в состоянии менопаузы, причиной рецидивирующего течения инфекции нижних мочевых путей является атрофия уротелия, обусловленная дефицитом эстрогенов. Снижение уровня эстрогенов в организме женщины приводит к подавлению роста лактобактерий и нарушению биоценоза влагалища. Эстроген-дефицитное состояние в данном случае является основным причинным фактором рецидивирования инфекции нижних мочевых путей у женщин. Поэтому патогенетическим лечением для таких пациенток будет являться назначение местной эстроген-заместительной терапии. Терапия местными эстрогенами у постменопаузальных женщин приводит к достоверному снижению частоты рецидивов ИМП по сравнению с контрольной группой [5].

Профилактика с использованием D-маннозы. Несмотря на то, что имеется некоторый положительный опыт применения данного моносахарида для уменьшения риска рецидивирования ИМП, имеющихся научных доказательств недостаточно для рекомендаций, поэтому D-маннозу в настоящее время следует использовать только в контексте клинических исследований [5].

Профилактика пробиотиками. Считается, что восстановление биоценоза интроитуса и лактобациллярной флоры влагалища (*Lactobacillus spp.*) будет являться естественной защитой от колонизации уропатогенами. Однако объединенные данные недавнего метаанализа не показывают убедительного преимущества препаратов, содержащих лактобациллы, в качестве профилактики ИМП. Различия в эффективности между доступными препаратами предполагают, что необходимы дальнейшие испытания, прежде чем можно будет дать какие-либо окончательные рекомендации за или против их использования [5].

Профилактика с применением эндовезикальных инстилляций. Эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата применяются для восполнения гликозаминогликанового слоя при лечении интерстициального

цистита, гиперактивного мочевого пузыря, лучевого цистита и для профилактики рецидивов ИМП. Обзор 27 клинических исследований позволил прийти к выводу, что необходимы крупномасштабные испытания для оценки пользы этого типа терапии, поэтому на данном этапе невозможно дать общие рекомендации [5].

Профилактика препаратами клюквы. Одним из альтернативных методов профилактического лечения рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин является использование клюквы. При этом активным веществом, оказывающим профилактический эффект, является проантоцианидин-А, суточная доза которого составляет 36 мг. Такое количество проантоцианидина содержится в объеме не менее 1 литра концентрированного клюквенного сока, что исключает возможность ежедневного применения. Поэтому в лечебных целях применяют растительные экстракты, содержащие суточную дозировку проантоцианидина-А в одном драже. Механизм действия проантоцианидина-А основан на подавлении адгезии уропатогенных микроорганизмов к уротелию. Ограниченные исследования показали, что клюква полезна для снижения частоты ИМП у женщин. Однако метаанализ, включающий 24 исследования с участием 4473 участников, показал, что современные продукты из клюквы не привели к значительному снижению частоты рецидивов ИМП у женщин. Из-за этих противоречивых результатов нельзя сформулировать четкие рекомендации по ежедневному потреблению продуктов из клюквы [5].

Фитопрофилактика. Общеизвестные проблемы антибактериальной терапии и профилактики инфекции мочевых путей (рост антибиотикорезистентности уропатогенов, пагубное влияние на микробиом и иммунный статус) обуславливают поиск альтернативных методов лечения. Среди методов профилактического лечения рецидивирующей ИМП у женщин интерес представляет фитотерапия. Подавляющее действие биологически активных субстанций некоторых лекарственных растений на персистенцию уропатогенов проявляется в динамике основных маркеров персистенции уропатогенов: антилизоцимной и антиинтерфероновой активности. Это является патогенетическим основанием для применения экстрактов лекарственных растений в профилактике рецидивов клинической манифестации ИМП. В этой связи перспективным методом лечения неосложненных инфекций является применение лекарственных средств растительного происхождения. Эффективность использования растительных препаратов основана на противоадгезивном, противовоспалительном, бактерицидном и диуретическом действии. Нередко используют поликомпозиционные стандартизированные лекарственные средства растительного происхождения. При этом все чаще их рассматривают альтернативой антибиотикотерапии с возможностью монотерапии у пациентов данной категории [6].

Появление на рынке стандартизованных поликомпозиционных лекарственных средств растительного происхождения с доказанной эффективностью на основе лекарственных растений, включенных в фармакопею для лечения мочевой инфекции, является эффективным методом лечения и профилактики рецидивирующей ИМП. В 2017 г. ОАО «БЗМП» освоило выпуск комбинированного лекарственного средства под торговым названием Гамифрон®. Основным компонентом Гамифрона® является жидкий экстракт, полученный из смеси растительного сырья (1:1:1): листьев розмарина, корня любистока и травы золототысячника. Производство осуществляется на производственной площадке, соответствующей требованиям GMP, под строгим контролем на каждом этапе технологического процесса и соответствует требованиям ГФ РБ II (трава золототысячника и корни любистока) и Eur. Ph. 9.0 (листья розмарина).

В траве золототысячника присутствуют алкалоиды, флавоноидные соединения, горькие гликозиды, феноловые кислоты. В составе любистока имеются эфирные масла, фенолкарбоновые кислоты, фталиды. Розмарин содержит розмариновую кислоту, эфирные масла и флавоноиды. In vitro у экстрактов лекарственных растений обнаружена антиоксидантная и противовоспалительная активность – ингибирование высвобождения цитокинов и ингибирование фермента 5-липоксигеназы (Kunstle G. et al., 2013). На модели мочевого пузыря у человека и крыс были продемонстрированы спазмолитические свойства, а на модели экспериментального цистита у крыс показано, что применение экстрактов данных растений приводит к снижению частоты мочеиспускания и увеличению функциональной емкости мочевого пузыря с выраженным антиноцицептивным действием (Brenneis C. et al., 2014, Nausch B. et al., 2016). В исследованиях in vitro продемонстрирован антиадгезивный эффект против уропатогенных бактерий, а также прямое антибактериальное действие гликозидов золототысячника: свертиамарина, сверозида, гентиопикрозида (Kunstle G. et al., 2013). Описанные выше механизмы дополняются легким мочегонным эффектом, который способствует выведению бактерий из мочевых путей (Haloui M. et al., 2000). Важным условием для самоочищения мочевыводящих путей является дополнительная водная нагрузка, так как на фоне фитотерапии суточный диурез преимущественно повышается путем стимуляции почечного кровотока без существенного влияния на водно-электролитный баланс организма.

Производство Гамифрона® осуществляется путем экстрагирования действующих веществ водно-спиртовым раствором в щадящем режиме, без «температурного стресса». Такой метод позволяет предотвратить качественные и количественные изменения действующих веществ. Гамифрон® принимается внутрь по 80 капель (5 мл) 3 раза в сутки. Для профилактики рецидивов ИМП прием может быть пролонгирован до 3 месяцев.

Таким образом, выбор метода профилактики рецидивирующей инфекции мочевых путей у женщин является порой непростой задачей. Иногда приходится комбинировать различные методы для достижения оптимального результата. Но ни один из них может оказаться достаточно эффективным, если не устранены основные факторы риска инфекции мочевых путей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kogan M.I. Non-sterility of urine of a healthy person is a new paradigm in medicine. *Urology*, 2014;5:48–52. (in Russian)
2. Perepanova T.S. Difficulties in the treatment of recurrent urinary tract infection. Possibilities of phytopreparations. *Men's health*, 2010;3:71–74. (in Russian)
3. Skryabin G.N. Uncomplicated and complicated infection of the lower urinary tract. *Attending physician*, 2007;7:6–10. (in Russian)
4. Sinyakova L.A. Recurrent lower urinary tract infections are an interdisciplinary problem. *Medical Advice*, 2014;9:100–102. (in Russian)
5. Bonkat G. et al.; Eur. Assoc. of Urology. (2021) Guidelines on urological infections [Electronic resource]. Mode of access: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Urological-Infections-2021.pdf>. Date of access: 17.06.2022.
6. Wagenlehner F.M. et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*, 2018;101:327.

ГАМИФРОН®

проблемы почек под контролем!*



**Применяется в комплексном
лечении нетяжелых
воспалительных заболеваний
мочевыводящих путей, для
повышения диуреза и
уменьшения отложения
конкрементов**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ. НЕ РЕКОМЕНДОВАН В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ,
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ОАО «БЗМП», BORIMED.COM. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

* https://www.rceth.by/NDfiles/instr/22_09_2738_s.pdf

НА ПЕРВУЮ

НА СЛЕДУЮЩУЮ

НА ПРЕДЫДУЩУЮ

К СОДЕРЖАНИЮ



Кучко А.М., Ефремова И.Н.

Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Программа предотвращения беременности: вальпроатсодержащие лекарственные препараты

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кучко А.М. – анализ и обобщение данных литературы, сбор и систематизация данных; Ефремова И.Н. – план написания статьи, редактирование статьи, анализ и систематизация данных.

Подана: 09.10.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

Установлено, что применение лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, беременными женщинами может привести к нарушениям развития и врожденным порокам плода. В Республике Беларусь в рамках функционирования системы фармаконадзора и мер минимизации рисков внедряются программы предотвращения беременности с целью устранения неблагоприятного воздействия лекарственного препарата на нерожденного ребенка. Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, направлена на обеспечение соблюдения рекомендаций по их назначению женщинам репродуктивного возраста, определяет порядок их применения, надлежащее информирование пациентов.

Ключевые слова: программа предотвращения беременности, фармаконадзор, вальпроаты

Kuchko A., Yefremava I.

Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Pregnancy Prevention Programme: Valproate-Containing Medicines

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kuchko A. – analysis and generalization of literature data, data collection and systematization; Yefremava I. – article writing plan, article editing, analysis and generalization data.

Submitted: 09.10.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

It is known that valproate-containing medicines use during pregnancy can cause congenital malformations in the baby and developmental disorder after birth. In order



to eliminate adverse effect on unborn child, pregnancy prevention programs have been implemented in the Republic of Belarus as part of the additional pharmacovigilance activities and risk minimization measures. The main purpose of pregnancy prevention programme for valproate-containing medicines are following set of recommendations on restriction of administration in women able to have children. Set of recommendations include proper awareness of patients and order of its use.

Keywords: pregnancy prevention programme, pharmacovigilance, valproate

Согласно Правилам надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденным Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87, меры минимизации риска (risk minimization measure, risk minimisation activity) – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение или уменьшение вероятности возникновения нежелательных реакций, связанных с воздействием лекарственного препарата, либо на уменьшение степени тяжести или влияния нежелательных реакций на пациента в случае их развития [1]. Иными словами, меры минимизации риска – это инструмент, способствующий применению лекарственного препарата пациентами при превышении пользы над рисками. Меры минимизации риска могут внедряться на протяжении всего жизненного цикла лекарственного препарата.

Программа предотвращения беременности (ППБ) является одним из инструментов в арсенале дополнительных мер минимизации рисков. Целью ППБ является предотвращение воздействия лекарственного препарата на нерожденного ребенка путем обеспечения внедрения у пациентов женского пола такого механизма контроля, который позволяет гарантировать, что лекарственный препарат не будет назначен в период беременности и беременность не наступит на протяжении курса лечения и (или) определенного промежутка времени после прекращения терапии. Кроме того, можно считать целесообразными другие меры по минимизации риска, чтобы избежать неблагоприятных последствий применения лекарственных препаратов и сохранить здоровье как матери, так и ребенка. Введение ППБ следует рассматривать в ситуациях, когда лекарственный препарат имеет потенциал для тератогенного эффекта, оказывает неблагоприятное воздействие на развитие ребенка в результате воздействия внутриутробно. ППБ также может быть ориентирована на пациентов мужского пола в случае, если применение лекарственного препарата биологическим отцом может иметь негативные последствия для исхода беременности. ППБ должна быть полностью отделена от рекламной кампании лекарственного препарата.

В настоящее время в Республике Беларусь внедрены две ППБ: Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроовую кислоту, и лекарственного препарата изотретиноин и Программа контроля применения иммуномодулирующих имидных препаратов, структурных аналогов талидомида. В рамках вышеперечисленных программ медицинские работники несут ответственность за безопасное назначение лекарственных препаратов, дополнительные мероприятия по ведению пациентов и первичной медицинской документации. Данной статьей мы начинаем цикл публикаций, посвященных проведению ППБ.

Основанием для внедрения ППБ в отношении вальпроатсодержащих лекарственных препаратов явились результаты крупных пострегистрационных обсервационных исследований по изучению исходов приема лекарственных препаратов, содержащих вальпроаты, в период беременности, когда был достоверно установлен более высокий риск неблагоприятного воздействия на плод по сравнению с альтернативными лекарственными препаратами.

Широкое применение препаратов вальпроевой кислоты обусловлено их высокой эффективностью при лечении эпилепсии и биполярных расстройств. Вместе с тем вальпроаты обладают известным тератогенным действием и их применение в период беременности может привести к нарушениям развития и врожденным порокам плода.

Данные метаанализов (включая регистры беременных и когортные исследования) [2, 3] свидетельствуют о том, что от 10,73% (95% ДИ 8,16–13,29%) до 10,93% (95% ДИ 8,91–13,13%) детей, которые были рождены женщинами, страдающими эпилепсией и получавшими монотерапию вальпроатсодержащими лекарственными препаратами во время беременности, страдают от врожденных пороков развития. Это отражает наличие более высокого риска развития серьезных врожденных аномалий по сравнению с общей популяцией, где риск соответствует приблизительно 2–3%. Доступные данные демонстрируют, что риск зависит от принимаемой дозы лекарственного препарата. Наибольший риск связан с применением высоких доз (свыше 1 грамма ежедневно). Определение пороговой дозы (дозы, ниже которой применение препарата не будет связано с риском) на основании существующих данных не представляется возможным.

Наиболее часто встречающиеся типы пороков развития включают пороки развития нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелину губы и неба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек и мочеполовой системы, дефекты конечностей (включая билатеральную аплазию лучевой кости) и множественные аномалии других систем организма. Воздействие вальпроатов на плод в период внутриутробного развития может также вызвать одностороннее или двустороннее ухудшение слуха вплоть до глухоты, которая может оказаться необратимой [4].

При внутриутробном воздействии вальпроаты могут вызывать нежелательные реакции в виде нарушений умственного и физического развития детей, подвергшихся такому воздействию. Риск зависит от дозы, однако на основе имеющихся данных невозможно установить пороговую дозу, ниже которой риск будет отсутствовать. Точный гестационный период, во время которого существует риск данных эффектов, не определен, при этом не может быть исключена вероятность риска независимо от периода воздействия препарата во время беременности.

Исследования детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, свидетельствуют о том, что до 30–40% этих детей имели признаки задержки раннего развития, такие как задержка развития речи и/или ходьбы, сниженный уровень умственных способностей, слабые языковые навыки (речь и понимание), проблемы с памятью [5–8].

Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у шестилетних детей, в анамнезе которых внутриутробное воздействие вальпроатов, был в среднем на 7–10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических лекарственных препаратов [9]. Хотя роль сопутствующих факторов исключить



нельзя, имеются доказательства того, что у детей, которые подверглись воздействию вальпроатов, риск снижения умственных способностей может быть независимым от IQ матери. Следует отметить наличие ограниченных данных по отдаленным исходам.

Результаты, полученные в одном из популяционных исследований, свидетельствуют о том, что дети, которые подверглись воздействию вальпроатов внутриутробно, подвержены повышенному риску развития расстройств аутистического спектра (примерно в 3 раза) и детского аутизма (примерно в 5 раз) по сравнению с общей популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата [10]. Данные другого популяционного исследования указывают на повышение риска развития синдрома дефицита внимания / гиперактивных расстройств (примерно в 1,5 раза) по сравнению с популяцией, не подвергавшейся воздействию препарата [11].

В 2014 году были ужесточены предостережения и ограничения по применению вальпроатов у женщин репродуктивного возраста и девочек с целью минимизации рисков возникновения врожденных пороков и нарушений развития у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов. Выполненная Европейским медицинским агентством оценка данных мер минимизации риска показала их низкую эффективность ввиду недостаточного соблюдения рекомендаций со стороны медицинских работников и пациентов.

В связи с доказанным высоким риском серьезных нарушений внутриутробного развития при применении вальпроатов в период беременности и определением неэффективности ранее принятых мер по снижению данного риска Министерством здравоохранения Республики Беларусь было принято решение о необходимости введения дополнительных ограничений при назначении вальпроатсодержащих лекарственных препаратов и внедрения усиленного плана предотвращения беременности. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2021 № 358 внедрена Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, и лекарственного препарата изотретиноин (Программа) [12]. Программа направлена на обеспечение соблюдения рекомендаций по назначению лекарственных препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, у женщин репродуктивного возраста, определяет порядок их применения, надлежащее информирование пациентов. Ограничения включают противопоказание при эпилепсии и биполярном расстройстве при беременности, у девочек и женщин репродуктивного возраста в случае наличия возможности назначения иного лечения, а также если не реализуются условия Программы.

Вальпроаты не следует назначать девочкам и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости лекарственных препаратов. Вальпроаты противопоказаны женщинам репродуктивного возраста, если перед началом лечения не исключена беременность. В обязательном порядке до начала терапии вальпроатами женщинам репродуктивного возраста медицинским работником в организации здравоохранения проводится тест на беременность (на основании анализа плазмы крови). Лечение следует начинать только у женщин с отрицательным результатом теста на беременность.

Женщинам репродуктивного возраста, получающим вальпроаты, следует выполнить пересмотр терапии с рассмотрением возможности назначения альтернативного лечения (в том числе когда вальпроаты используются не по утвержденным

показаниям, например, профилактика мигрени). Требование касается также женщин, которые не являются сексуально активными, за исключением случаев наличия веских оснований, указывающих на отсутствие риска наступления беременности. Переход на альтернативную терапию осуществляется в соответствии с действующими клиническими протоколами лечения пациентов с эпилепсией или биполярными расстройствами. Для пациентов с эпилепсией обеспечивается переход на альтернативное лечение с постепенным введением нового препарата в схему лечения путем добавления к препаратам вальпроевой кислоты. Для достижения потенциально эффективной дозы нового препарата может потребоваться до 6 недель, после чего предпринимается попытка постепенного снижения дозы вальпроата.

В отношении девочек и женщин репродуктивного возраста, которым назначаются вальпроаты по причине невозможности назначения альтернативного лечения, должны быть реализованы следующие мероприятия по предотвращению беременности:

1. Информирование врачом пациента о рисках возникновения врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития у детей, подвергавшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, и необходимых мерах по предотвращению беременности во время лечения.
2. Заполнение и подписание Формы ознакомления с рисками (согласно приложению 1 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2021 № 358), которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или его законным представителям.
3. Предоставление Брошюры для пациентов всем девочкам и женщинам репродуктивного возраста, принимающим вальпроаты, или их законным представителям.
4. Проведение разъяснительной работы по вопросам эффективной контрацепции в течение всего времени приема вальпроатов. В этом случае пациентам предоставляется всесторонняя информация о предупреждении беременности и выдается направление на консультацию профильных специалистов по контрацепции, если женщиной на момент назначения не используются эффективные методы контрацепции. Необходимо применять как минимум один эффективный метод контрацепции (предпочтительно независимые от пациента формы контрацепции, такие как внутриматочное устройство или имплантат) или два дополнительных метода контрацепции, включая барьерный метод. При обсуждении выбора метода контрацепции с участием пациента в каждом случае следует оценивать индивидуальные обстоятельства, чтобы убедиться в вовлеченности пациента и вероятности соблюдения выбранных мер. Требования по обеспечению эффективной контрацепции также распространяются на женщин репродуктивного возраста с аменореей.
5. На протяжении лечения вальпроатами регулярная, как минимум ежегодная, оценка соответствия лечения клиническим протоколам и повторная оценка возможности назначения альтернативной терапии с заполнением и подписанием Формы ознакомления с рисками, которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или его законному представителю.



6. Пересмотр лечения вальпроатами и рассмотрение альтернативных методов лечения в случае, если женщина с эпилепсией планирует беременность. Необходимо приложить все усилия для перехода на соответствующее альтернативное лечение до зачатия и до прекращения контрацепции. Если переход на альтернативное лечение невозможен, женщина должна получить дополнительную консультацию относительно рисков для ее будущего ребенка, связанных с приемом вальпроатов, с тем чтобы помочь ей принять осознанное решение относительно планирования семьи.
7. Прекращение лечения вальпроатами и, при необходимости, предложение альтернативных методов лечения в случае, если женщина с биполярным расстройством планирует беременность.
8. При назначении вальпроатов девочкам информирование родителей девочек или законных представителей о необходимости обращения к врачу, как только у девочки, принимающей вальпроаты, произошла первая менструация.
9. Информирование родителей или законных представителей девочки, у которой произошла первая менструация, о рисках возникновения врожденных пороков развития и нарушений нервно-психического развития, включая степень выраженности рисков, для детей, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатами.
10. Ежегодная оценка необходимости приема вальпроатов с рассмотрением альтернативных методов лечения у пациенток, у которых наступила первая менструация, заполнением и подписанием Формы ознакомления с рисками, которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или законным представителям пациента. Если прием вальпроатов является единственным возможным методом лечения, следует обсудить необходимость использования эффективных средств контрацепции, а также все другие условия Программы. Врачу необходимо приложить усилия для перевода девочек на альтернативную терапию до достижения ими совершеннолетия.
11. В случае назначения вальпроатов пациентам с ограниченными возможностями или неспособным принять информированное решение информация по использованию препаратов вальпрооевой кислоты во время беременности и методам контрацепции предоставляется их родителям, или лицам, осуществляющим уход, или законным представителям.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости незамедлительного обращения к врачу в случае наступления беременности с целью пересмотра схемы лечения вальпроатами и рассмотрения альтернативных методов лечения.

Вальпроаты противопоказаны при беременности для лечения биполярного расстройства.

Вальпроаты противопоказаны при беременности для лечения эпилепсии, за исключением случаев отсутствия подходящих альтернативных методов лечения.

В случае выявления беременности иными специалистами системы здравоохранения (врачами общей практики, гинекологами, акушерами-гинекологами) пациент направляется для выполнения незамедлительной консультации и пересмотра лечения соответствующими врачами – неврологами или психиатрами.

В случае если, несмотря на известные риски, связанные с приемом вальпроатов при беременности, после тщательного рассмотрения альтернативных методов

лечения беременная женщина с эпилепсией вынуждена принимать вальпроаты, должны быть реализованы следующие мероприятия:

- наблюдение за течением беременности осуществляется в женской консультации по месту проживания (пребывания);
- заполнение Формы ознакомления с рисками, которая включается в первичную медицинскую документацию пациента и предоставляется пациенту или законному представителю пациента;
- рассмотрение возможности применения минимальной эффективной дозы;
- рассмотрение рекомендации по делению суточной дозы на несколько небольших доз, принимаемых на протяжении всего дня. По сравнению с другими формами более предпочтительным может быть использование препаратов с пролонгированным высвобождением, так как это позволяет избежать высоких пиковых концентраций лекарственного препарата в плазме крови;
- информирование пациента или его законного представителя о рисках, возникающих при отсутствии лечения судорожных приступов или биполярного расстройства;
- при ухудшении состояния пациента осуществляется консультация врача-специалиста по профилю заболевания, ультразвуковое исследование плода, при необходимости проводится консилиум и составляется план наблюдения за пациентом. Устанавливается специализированный пренатальный мониторинг за развитием плода с целью своевременного выявления дефектов нервной трубки и других врожденных пороков.

При отпуске вальпроатов из аптек фармацевтический работник при каждом отпуске препарата предоставляет Карту пациента (согласно приложению 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2021 № 358), а также информирует о возможных нежелательных реакциях при применении вальпроатов и необходимости незамедлительного обращения к лечащему врачу или врачу-специалисту по профилю заболевания в случае наступления беременности.

Таким образом, применение вальпроатсодержащих лекарственных препаратов женщинами во время беременности представляет значительный риск врожденных дефектов и нарушений развития плода. В Республике Беларусь внедрена программа предотвращения беременности (Программа контроля применения лекарственных препаратов, содержащих вальпроовую кислоту, и лекарственного препарата изотретиноин) с целью предотвращения назначения вальпроатов девочкам и женщинам репродуктивного возраста, за исключением случаев, когда другие методы лечения неэффективны или невозможны по причине непереносимости лекарственных препаратов. Благодаря совместной работе всех заинтересованных специалистов системы здравоохранения эти меры помогут свести к абсолютному минимуму число беременных, подвергающихся воздействию вальпроатсодержащих препаратов, и обеспечат осведомленность всех девочек и женщин детородного возраста о существующих рисках.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Legal Portal of the Eurasian Economic Union [Electronic resource]. Eurasian Economic Commission. Moscow, 2022. Available at: <https://docs.eaeunion.org/> (accessed 18 October 2022).
2. Meador K., Reynolds M.W., Crean S., Fahrbach K., Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1–13.
3. Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounscome J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Bromley R.L., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2058–65.
5. Cummings C. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96:643–647.
6. Meador K. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM*. 2009;360(16):1597–1605.
7. Thomas S.V. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour*. 2008;13:229–236.
8. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., Kanner A., Liporace J.D., Pennell P.B., Privitera M., Loring D.W.; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244–52.
9. Christensen J. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–1703.
10. Cohen M.J. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011;22(2):240–246.
11. Jentink J., Bakker M.K., Nijenhuis C.M., Wilffert B., de Jong-van den Berg L.T. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(8):803–7.
12. About the approval of the Program for the control of the use of medicines containing valproic acid and the drug isotretinoin in women of reproductive age. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 358 dated 05.04.2021. Available at: <http://www.rceth.by>. (in Russian)



Рубан А.П.
Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь
Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Анафилаксия в практике педиатра, фокус на диагностику

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 23.08.2022

Принята: 30.09.2022

Контакты: annaruban7@yandex.ru

Резюме

Цель. Повышение информированности врачей-педиатров в вопросах диагностики анафилаксии.

В статье представлены новейшие диагностические критерии анафилаксии согласно рекомендациям 2020 г. Всемирной аллергологической организации (WAO). Обозначен перечень симптомов и признаков анафилаксии у младенцев, а также триггеров анафилаксии в детском возрасте. Автор анализирует основные причины гиподиагностики анафилаксии: несовершенство инструментов кодирования диагноза анафилаксии; несвоевременность информированности о принятии новых регулирующих/нормативных документов по вопросу анафилаксии; недостаточно качественные интерпретации совокупности анамнестических данных, оценки жалоб и клинических проявлений анафилаксии, особенно у детей раннего возраста, с точки зрения выполнения ее диагностических критериев; неполная оценка обстоятельств анамнеза по выявлению триггера и оказания самопомощи пациенту; неучет атипичного течения анафилаксии; ошибки в процессе проведения дифференциальной диагностики. В статье предложен инструмент фиксации и систематизации данных, полученных при сборе жалоб и объективном осмотре пациентов (чек-лист пациента с острой аллергической реакцией), с целью поддержки принятия клинического решения о постановке диагноза, влияющего на выбор тактики ведения пациента: назначения соответствующей терапии, обследования и последующего амбулаторного наблюдения.

Ключевые слова: дети, анафилаксия, острая аллергическая реакция, диагностические критерии, триггеры анафилаксии, чек-лист пациента



Hanna P. Ruban

Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences
of Belarus, Minsk, Belarus

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Anaphylaxis in Pediatric Practice, Focus on Diagnosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 23.08.2022

Accepted: 30.09.2022

Contacts: annaruban7@yandex.ru

Abstract

Purpose. To raise awareness among pediatricians of the diagnosis of anaphylaxis.

The article presents the latest diagnostic criteria for anaphylaxis according to the 2020 recommendations of the World Allergy Organization (WAO). A list of symptoms and signs of anaphylaxis in infants is outlined, as well as triggers of anaphylaxis in childhood. The author gives an analysis of the main causes of anaphylaxis hypodiagnosis: imperfection coding tools for the diagnosis of anaphylaxis; lack of timely information on the adoption of new regulatory/normative documents on anaphylaxis; poor interpretation of the set of anamnestic data, assessment of complaints and clinical manifestations of anaphylaxis, especially in young children in terms of meeting its diagnostic criteria; incomplete evaluation of the anamnesis circumstances to identify a trigger and to provide a patient with self-care activities, failure to take into account the atypical course of anaphylaxis; errors in the process of differential diagnosis. The article offers a tool of fixation and systematization of the data received during the collection of complaints and objective examination of patients (check-list of patients with acute allergic reactions) to support clinical decision-making for diagnosis influencing the choice of the tactics of patient management: prescription of appropriate therapy, examination and subsequent outpatient monitoring.

Keywords: children, anaphylaxis, acute allergic reaction, diagnostic criteria, triggers of anaphylaxis, patient checklist

Анафилаксия – острая генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, способная создать потенциальную угрозу для жизни, что требует принятия быстрых адекватных неотложных мер [1]. Несмотря на постоянное обновление нормативной документации по вопросу оказания медицинской помощи пациентам с анафилаксией, диагностика, регистрация и, соответственно, оценка распространенности этой грозной аллергической реакции остается недостаточной [2]. Актуальность проблемы связана с тем, что анафилаксия многолика, зачастую вся совокупность характерных для нее симптомов может не присутствовать у конкретного пациента (например, крапивница или ангионевротический отек), что способно вводить специалиста в заблуждение. И если анафилактический шок, представляющий собой III–IV степень анафилаксии, не создает сложности для постановки диагноза,

то анафилаксия I–II степени может остаться недиагностированной. В педиатрической практике ситуация дополнительно усложняется тем, что в детском возрасте анафилаксия может иметь свои «маски», в которых не всегда ориентируются даже врачи педиатрического профиля. Как показывает практический опыт, ряд педиатров недооценивает значимость базовых признаков анафилаксии, соответствующих тем или иным синдромам, а также недостаточно информированы о современной структуре триггеров анафилаксии у детей [2]. Как результат, диагноз анафилаксии не всегда выставляется, соответственно, не документируется и не регистрируется. Следует помнить, что регистрация всех случаев анафилаксии обеспечивает конечную эффективность лечения и последующей медицинской профилактики пациентов с этой грозной аллергической реакцией.

Распространенность анафилаксии и заболеваемость

Анализ литературы демонстрирует, что точных данных о распространенности анафилаксии в общей популяции нет ни в мире, ни в Российской Федерации, ни в Республике Беларусь [3]. Индикаторами распространенности анафилаксии могут служить оценка числа случаев амбулаторного назначения адреналина и оценка распространенности симптомов анафилаксии по данным анкетирования населения. Так, результаты канадского исследования констатируют, что рекомендации амбулаторного назначения адреналина даются 0,95% населения, при этом пик назначений (5,3%) приходится на мальчиков в возрасте 12–17 месяцев [4]. Как показали данные локального российского исследования 2019 г. по оценке распространенности симптомов анафилаксии у детей в г. Екатеринбурге, анафилактические реакции имели место у 1,08% детского населения города [5]. Результаты метаанализа EAACI свидетельствуют, что распространенность анафилаксии в общей детской популяции составляет 0,1% с максимальной частотой развития анафилактических реакций в группе детей младше 4 лет [6].

Четких данных по заболеваемости анафилаксией также нет: по данным систематического обзора 2019 г., разброс показателя заболеваемости у детей велик и составляет от 1 до 761 случая на 100 000 человеко-лет [7]. Такая особенность связана с тем, что авторы публикаций дают разные цифры заболеваемости в связи с разнообразием выборок. Резонно, что при анализе случаев анафилаксии по результатам работы отделения неотложной помощи или аллергологического центра цифры будут значительно выше, чем при анализе работы врача общей практики или педиатра. При этом повсеместно констатируется рост заболеваемости. Как демонстрирует публикация американских коллег, за последнее десятилетие число посещений отделений неотложной помощи по поводу анафилаксии в США увеличилось в 2 раза во всех возрастных группах и в 3 раза среди детей [8].

Причины гиподиагностики анафилаксии

В свете возможных причин гиподиагностики и последующей регистрации анафилаксии у детей следует рассмотреть следующие: несовершенство инструментов кодирования диагноза анафилаксии; несвоевременная информированность о принятии новых регулирующих/нормативных документов по вопросу анафилаксии; недостаточно качественные интерпретация совокупности анамнестических данных, оценки жалоб и клинических проявлений анафилаксии, особенно у детей раннего

возраста, с точки зрения выполнения ее диагностических критериев; неполная оценка обстоятельств анамнеза по выявлению триггера и оказания самопомощи пациенту; неучет атипичного течения анафилаксии; ошибки в процессе проведения дифференциальной диагностики.

Сложность в вопросе регистрации и последующего учета анафилаксии добавляет ныне действующая МКБ-10, в которой нет отдельной соответствующей для этой нозологии рубрики. Диагноз или кодируется в ряде подрубрик T88.6, T78.0, T78.2 и T78.4 «Анафилактический шок», или может быть отнесен при превалировании соответствующего синдрома в рубрики J45 «Бронхиальная астма», T78.3 «Ангioneвротический отек» и L50 «Крапивница» и др. В следующей, 11-й, версии МКБ позиция «Анафилаксия» вынесена уже как отдельная рубрика 4A84, кроме того, в ней принимается во внимание степень тяжести анафилаксии (I–IV). Дополнительную лепту в недостаточность регистрации анафилаксии вносит фактор первостепенного учета кода диагноза основного заболевания, в случае же оформления анафилаксии как сопутствующего заболевания есть высокая вероятность потери такового как статистической единицы.

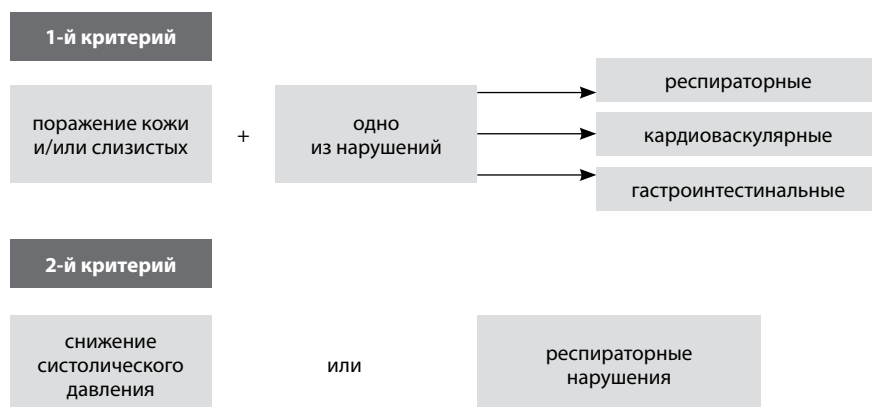
Современные диагностические критерии анафилаксии

Наибольшую проблему составляет сложность интерпретации совокупности анамнестических данных, оценки жалоб и клинических проявлений анафилаксии врачами-специалистами, которая, вероятно, и является основной причиной гиподиагностики. Несомненно, в основе диагностики любого заболевания или определения нозологии лежит соответствие их диагностическим критериям. В 2020 году Всемирная аллергологическая организация (WAO) предложила новые диагностические критерии постановки диагноза анафилаксии [9]. По сравнению с предшествующими рекомендациями 2011 г., основанными на 3 критериях [10], теперь наличие анафилаксии расценивается как высоковероятное при выполнении любого из двух следующих критериев (рис. 1).

Первый диагностический критерий анафилаксии представляет собой наличие быстро развившихся поражений кожи и/или слизистых (крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка и т. д.) в сочетании с одним из трех следующих нарушений: респираторные расстройства (одышка, хрипы, бронхоспазм, стрidor, гипоксемия и т. д.), кардиоваскулярные и сопутствующие им вследствие гипоперфузии органы дисфункции (гипотония, обморок, недержание мочи и т. д.) и желудочно-кишечные нарушения (сильная абдоминальная боль, многократная рвота и т. д.).

Второй критерий связан с быстрым развитием после контакта с известным или высоко вероятным для данного пациента аллергеном хотя бы одного из нарушений: выраженной гипотензии или респираторных расстройств (бронхоспазм или отек гортани), даже при отсутствии типичного поражения кожи. Гипотензия определяется как снижение систолического артериального давления более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем или его снижение менее величин, соответствующих расчетным: у младенцев и детей до 10 лет – $<70 \text{ мм рт. ст.} + (2 \times \text{возраст в годах})$, у взрослых и детей старше 10 лет – $<90 \text{ мм рт. ст.}$

Вместе с тем действующий на момент написания статьи отечественный нормативный документ основывается на диагностических критериях анафилаксии 2011 года [11]. Таким образом, несвоевременная информированность о принятии



Варианты органных нарушений:

- поражения кожи и/или слизистых (крапивница, зуд или гиперемия, отек губ, языка, язычка и т. д.);
- респираторные расстройства (одышка, хрипы, бронхоспазм, стридор, гипоксемия и т. д.);
- кардиоваскулярные и сопутствующие им вследствие гипоперфузии органические дисфункции (гипотония, обморок, недержание мочи и т. д.);
- гастроинтестинальные (сильная абдоминальная боль, многократная рвота и т. д.);
- снижение САД более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем или его снижение менее величин, соответствующих расчетным: у младенцев и детей до 10 лет – $<70 \text{ мм рт. ст.} + (2 \times \text{возраст в годах})$, у взрослых и детей старше 10 лет – $<90 \text{ мм рт. ст.}$

Рис. 1. Диагностические критерии анафилаксии (адаптировано из WAO, 2020 [9])

Fig. 1. Anaphylaxis diagnostic criteria (adapted from WAO, 2020 [9])

новых регулирующих/нормативных документов по вопросу анафилаксии (как отечественных, так и международных) не позволяет специалистам в полной мере использовать консенсусные ресурсы для применения их в практике.

Симптомы и признаки анафилаксии у детей

Для корректной постановки диагноза врач-специалист должен качественно интерпретировать не только клинические проявления анафилаксии с точки зрения выполнения ее диагностических критериев, но и всю совокупность анамнестических данных и жалоб пациента. Клиническая картина анафилаксии многолика, имеет множество сочетаний симптомов, а ее манифестация, тяжесть и длительность течения могут варьировать, вплоть до спонтанного разрешения. Необходимо подчеркнуть, что в педиатрической практике существует дополнительный ряд обстоятельств, затрудняющих постановку диагноза анафилаксии у детей [12]. Так, практически всегда первичная манифестация анафилаксии сложна для диагностики, поскольку ее симптомы редко бывают выраженными и часто носят транзиторный характер. Усугубляет ситуацию то, что кожные проявления, на которые обычно делают ставку диагносты, в 10–20% случаев анафилаксии отсутствуют. Ряд симптомов анафилаксии у детей неспецифичен, т. е. таковые могут присутствовать и у здорового ребенка (см. таблицу). Часто дети раннего возраста не могут описать жалобы/ощущения, в связи с чем большинство субъективных проявлений (зуд, боль, головокружение, чувство нехватки воздуха и т. д.) невозможно оценить.



Симптомы и признаки анафилаксии у младенцев (адаптировано из [12])
Anaphylaxis symptoms and signs in infants (adapted from [12])

Симптомы АФ, которые младенцы не могут описать	Признаки АФ, которые потенциально трудно интерпретировать у детей	Признаки АФ у детей, являющиеся неспецифическими
Общие		
Чувство жара, слабости, беспокойства, страха смерти	Неспецифические изменения в поведении (постоянный плач, беспокойство, раздражительность, испуг)	Беспокойство
Кожа / слизистые оболочки		
Зуд губ, языка, нёба, язычка, ушей, горла, носа, глаз и т. д. Пощипывание/покалывание во рту. Металлический привкус в рту	Гиперемия (присутствует при гипертермии, приступах плача)	Быстрое появление крапивницы (потенциально трудно выявлять у детей с острым атопическим дерматитом; следы эксфолиаций/расчесов могут отсутствовать у младенцев); ангионевротический отек (лицо, язык, ротоглотка)
Респираторные		
Заложенность носа, затруднение вдоха, стеснение в груди, одышка	Осиплость, дисфония (часто после приступа плача); гиперсаливация (частое явление у детей)	Быстрое начало кашля, удушья, стридора, хрипов, одышки, апноэ, цианоза
Гастроинтестинальные		
Дисфагия, тошнота, боль в животе / спазмы	Срыгивание/регургитация (частое явление после кормления); ослабленный стул (в норме у детей, особенно при грудном вскармливании). Колики (частое явление)	Внезапная обильная рвота
Кардиоваскулярные		
Слабость, предсинкопе, головокружение, спутанность сознания, помутнение зрения, нарушение слуха, сердцебиение	Гипотония – измеренное с помощью манжеты соответствующего размера низкое САД для детей в возрасте от 1 месяца до 1 года – менее 70 мм рт. ст. и для детей до 2 лет – <70 мм рт. ст. + (2 × возраст в годах). Тахикардия – более 120–130 ударов в минуту с 3 м. ж. до 2-го г. ж. включительно. Потеря контроля над кишечником и мочевым пузырем (частое явление у детей)	Слабый пульс, аритмия, гипергидроз, бледность, коллапс / потеря сознания
Центральная нервная система		
Головная боль	Сонливость (часто встречается у детей после кормления)	Быстрое прекращение общения, возникновение неконтактности, вялости или гипотонии; судороги

К дефектурным факторам со стороны врача-специалиста при работе с пациентом с острой аллергической реакцией следует отнести некорректность проведения осмотра пациента, когда ребенка раздевают и осматривают не полностью, вследствие чего осмотру не подвергаются весь кожный покров, а также слизистые оболочки (ротоглотки, глаз, гениталий) пациента. Еще одним препятствием для качественной оценки статуса детей раннего возраста является техническая сложность измерения артериального давления для констатации гипотензии.

Триггеры анафилаксии в детском возрасте

Знание структуры триггеров анафилаксии в педиатрической практике, а также вариантов поступления аллергена в организм ребенка является еще одним важным условием для успешного диагностирования этой тяжелой аллергической реакции. В случае впервые манифестировавшей анафилаксии триггер чаще всего неясен и в большинстве случаев ранее не известен. По мнению экспертов, наиболее частым триггером анафилаксии у детей являются продукты питания в результате их употребления внутрь, а также посредством контакта с пищевыми аллергенами транскутанно или ингаляционно [6, 13]. Кроме непосредственного употребления продуктов питания не следует забывать о вскармливании грудным молоком матери, не соблюдающей персонализированную диету, а также о случайном употреблении, когда аллерген является скрытым, т. е. входит в состав какого-либо конечного продукта (например, в печенье присутствует молоко или яйцо). Еще одним вариантом случайного употребления продукта, содержащего причинно-значимый аллерген, может быть недосмотр за ребенком. Так, ползающий по полу младенец может найти и положить в рот упавший кусочек еды или малыш, посещающий детское дошкольное учреждение, может быть угощен чем-либо сверстником. Возможно поступление аллергена при попадании следов пищи на кожу или слизистые (мать поцеловала ребенка после употребления креветок) или при применении средств для ухода за кожей на основе пищевых продуктов. Особенно актуален механизм реализации таких реакций у пациентов с наличием атопического дерматита, связывают его с дефицитом белка филлагрина, обуславливающего нарушение барьерной функции кожи [14]. Ингаляционный путь поступления пищевых аллергенов также актуален и осуществляется посредством вдыхания паров пищи (например, при варке или жарке рыбы).

Все эти события потенциально могут как вызвать сенсibilизацию младенца, так и спровоцировать манифестацию анафилаксии. Чаще всего сенсibilизирующим агентом у детей является белок коровьего молока или яйца, но триггером анафилаксии может выступать любая пища, в том числе предположительно безопасная (например, гипоаллергенная молочная смесь), а также та, что обычно не входит в рацион младенцев (например, кунжут, арахис). Реже триггерами выступают лекарственные средства (бета-лактамы антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы нейромышечной передачи), еще реже – натуральный латекс (соски, пустышки, игрушки), укусы насекомых, ингаляционные аллергены и неиммунные триггеры (инсоляция, переохлаждение или физическая нагрузка). Крайне редко возможно развитие поствакцинальной анафилаксии, что может иметь актуальность для младенцев в силу концентрации в этом возрасте иммунопрофилактических манипуляций [15, 16]. Идиопатическая анафилаксия у младенцев также имеет место. Вероятно, более широкое применение молекулярной диагностики позволит ликвидировать «черные дыры» в структуре триггеров анафилаксии.



Дополнительные факторы гиподиагностики анафилаксии

Еще одной причиной недостаточной диагностики АФ выступает применение родителями или воспитателями блокаторов H1-гистаминорецепторов до осмотра ребенка врачом. С одной стороны, эти препараты могут приводить к нивелированию клинических проявлений анафилаксии (блокируются уртикарии, зуд и т. д.), с другой стороны, могут вызывать симптомы, подобные таковым при анафилаксии (сонливость, возбуждение и т. д.). Поэтому врачу-специалисту при подозрении на анафилаксию у младенцев и детей раннего возраста необходимо акцентировать внимание на таких неспецифических симптомах, как внезапное появление вялости, сонливости, летаргии, потери интереса к игре и/или общению с лицом, осуществляющим уход [12].

Возможной причиной диагностической ошибки может выступать наличие наряду с классическим однофазным вариантом течения анафилаксии ее атипичных форм, таких как отсроченное, бифазное или продленное/затяжное течение. При этом именно риск атипичного течения анафилаксии требует госпитализации пациента и последующего наблюдения в стационарных условиях. Такое наблюдение обязательно в первые 8 часов после манифестации реакции, желательно – от 24 до 72 ч. [17].

Сложности дифференциальной диагностики анафилаксии также создает наличие множества клинических ситуаций, подобных ей по проявлениям. Анафилаксия может скрываться под масками вегетативных реакций в виде вагоинсулярного криза, потери сознания, панической атаки, респираторного невроза, рвоты. Также необходимо дифференцировать анафилаксию с аспирацией вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, вариантами шока другой этиологии (например, септического), эпилептическим приступом, наследственным ангионевротическим отеком и т. д. Вероятно, в таких ситуациях трудности дифференциальной диагностики возникают в связи с быстрой регрессией клинических признаков анафилаксии у ряда пациентов на фоне применения симптоматической терапии.

Чек-лист пациента с острой аллергической реакцией

Для повышения информированности врачей-специалистов в вопросах диагностики анафилаксии, корректности сбора анамнеза, жалоб и объективного осмотра с последующей систематизацией данных и их документированием, а также с целью облегчения задачи принятия решения о постановке диагноза автор разработал и предлагает к использованию в практической деятельности чек-лист пациента с острой аллергической реакцией (рис. 2). Его применение целесообразно как на догоспитальном этапе (в амбулаторной практике, при вызове бригады скорой медицинской помощи и т. д.), так и в стационарной практике, что особенно актуально для работы врача приемного отделения стационара. Применение чек-листа не только позволит педантично собрать жалобы, данные анамнеза и осмотра пациента, но и будет способствовать закреплению целевых практических навыков для работы с пациентами, переносящими острые аллергические реакции, включая оценку уровня сатурации, проведение пикфлоуметрии, фото-/видеофиксацию кожных проявлений, особенностей дыхания и т. д. Предложенный чек-лист применим для пациентов любой возрастной категории, при этом позиции, актуальные для детей раннего возраста, маркированы и обозначены в сноске. Чек-лист является первым звеном в системе поддержки принятия клинических решений в постановке диагноза, что

непосредственно влияет на выбор тактики ведения пациента (назначение соответствующей терапии, обследования и последующее амбулаторное наблюдение).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для повышения качества оказания медицинской помощи детям с острыми аллергическими реакциями с целью нивелирования гиподиагностики анафилаксии требуется решение ряда задач. Необходима своевременная переработка отечественной нормативной документации по вопросам ведения пациентов с острыми аллергическими реакциями согласно опубликованным последним вариантам тематических международных согласительных документов (принятые WAO в 2020 г. диагностические критерии анафилаксии намного удобнее для практического применения, могут способствовать более качественному диагностированию анафилаксии). При подозрении на анафилаксию у детей раннего возраста для корректного проведения дифференциальной диагностики следует руководствоваться предложенным перечнем симптомов и признаков анафилаксии у младенцев. С целью поддержки принятия клинического решения о постановке диагноза анафилаксии, влияющего на выбор тактики ведения пациента (назначение соответствующей терапии, обследования и последующее амбулаторное наблюдение), необходимо внедрение в практику чек-листа лиц с острой аллергической реакцией как инструмента фиксации и систематизации данных, полученных при сборе жалоб и объективном осмотре пациентов. Принятие ряда дополнительных управленческих решений, таких как включение докладов в программы конференций по вопросу тяжелых острых аллергических реакций, проведения тематических научно-практических семинаров со сдачей практических навыков, также позволит повысить информированность врачей-специалистов в вопросах диагностики детской анафилаксии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simons F, Arduzzo L, Bilo M.B. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:391–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1303>
2. Pampura A., Esakova N. Pediatric anaphylaxis: unresolved issues of diagnosis and patient management. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):131–136. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1482>. (in Russian)
3. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of anaphylaxis, anaphylactic shock*. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Moscow, 2018;22. (in Russian)
4. Simons F, Peterson S., Black C.D. Epinephrine dispensing patterns for an out of hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:647–651. doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)62289-2](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62289-2)
5. Lepeshkova T. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):46–54. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1427>. (in Russian)
6. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: [10.1111/all.12429](https://doi.org/10.1111/all.12429)
7. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063–1080. doi: [10.1111/all.13732](https://doi.org/10.1111/all.13732)
8. Bilaver L.A., Chadha A.S., Doshi P. Economic burden of food allergy - a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122:373–80. doi: [10.1016/j.anaai.2019.01.014](https://doi.org/10.1016/j.anaai.2019.01.014)
9. Cardona V., Ansoategui I.J., Ebisawa M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. doi: [10.1016/j.waojou.2020.100472](https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472)
10. Simons F.E., Arduzzo L.R., Bilo M.B. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:S87–93. doi: [10.1016/j.jaci.2011.01.038](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038)
11. *Providing medical care to patients in life-threatening conditions Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus № 99 of 23.08.2021*. (in Russian)
12. Simons F. Anaphylaxis in infants: Can recognition and management be improved? *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:537–40. doi: [10.1016/j.jaci.2007.06.025](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.06.025)
13. Esakova N., Pampura A. Features of food anaphylaxis in children arising from alternative routes of allergen intake. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2021;100(2):57–63. (in Russian)
14. Lee H.J., Lee S.H. Epidermal Permeability Barrier Defects and Barrier Repair Therapy in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(4):276–287. doi: [10.4168/aair.2014.6.4.276](https://doi.org/10.4168/aair.2014.6.4.276)
15. Ruban A., Pampura A. Anaphylaxis and vaccination: risks and realities. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2018;63(4):15–22. Available at: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-15-22> (in Russian)
16. Ruban A., Pampura A. Vaccine-associated anaphylaxis (in the book Pampura A.N., Esakova N.V. Anaphylaxis in children). Moscow: MEDPRAKTIKA-M Publishing House 2020; Chapter 11:196–215. (in Russian)
17. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(3):217–226. doi: [10.1016/S1081-1206\(10\)61217-3](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61217-3)



Богуш Л.С.¹, Давидовская Е.И.¹, Кривошеева Ж.И.², Мановицкая Н.В.², Рузанов Д.Ю.³,
Тарасов О.В.¹, Журкин Д.М.¹, Дубровский А.С.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

Актуальные аспекты фармакотерапии саркоидоза органов дыхания

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и анализ литературных источников, обработка материала, написание текста – Богуш Л.С.; анализ литературных источников, написание текста, редактирование – Давидовская Е.И.; анализ литературных источников, обработка материала – Кривошеева Ж.И., сбор литературных источников, написание текста – Мановицкая Н.В., анализ литературных источников, редактирование – Рузанов Д.Ю., написание текста – Тарасов О.В., обработка литературных источников, редактирование – Журкин Д.М., сбор литературных источников, редактирование – Дубровский А.С.

Подана: 21.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: ludabogush@mail.ru

Резюме

В статье представлены актуальные аспекты фармакотерапии саркоидоза органов дыхания, основанные на современных представлениях о потенциальных этиологических факторах, патогенезе и патоморфологии заболевания с учетом вариантов клинических проявлений и осложнений.

Ключевые слова: саркоидоз, поражение легких, иммуносупрессивная терапия



Bogush L.¹, Davidovskaya E.¹, Krivosheeva Zh.², Manovitskaya N.², Ruzanov D.³, Tarasov O.¹, Zhurkin D.¹, Dubrovsky A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ The Republican Scientific and Practical Center of Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Public Health, Minsk, Belarus

Topical Aspects of Pharmacotherapy of Respiratory Sarcoidosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and analysis of literary sources, material processing, text writing – Bogush L.; analysis of literary sources, text writing, editing – Davidovskaya E.; analysis of literary sources, material processing – Krivosheeva Zh., collection of literary sources, text writing – Manovitskaya N., analysis of literary sources, editing – Ruzanov D., writing of the text – Tarasov O., processing of literary sources, editing – Zhurkin D., collection of literary sources, editing – Dubrovsky A.

Submitted: 21.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: ludabogush@mail.ru

Abstract

The article presents current aspects of pharmacotherapy of sarcoidosis of the respiratory organs, based on modern ideas about potential etiological factors, pathogenesis and pathomorphology of the disease, taking into account the variants of clinical manifestations and complications.

Keywords: sarcoidosis, lung damage, immunosuppressive therapy immunosuppressive therapy

Полисистемное заболевание неуточненной этиологии – саркоидоз – характеризуется скоплением CD4+-лимфоцитов в органах-мишенях вследствие иммунного ответа Т-хелперов 1-го типа (Th1), развитием продуктивного воспаления с формированием эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного некроза. Исходом такого воспаления может стать обратное развитие с восстановлением исходной структуры ткани пораженных органов или фиброзирование.

Саркоидоз встречается во всем мире, поражает представителей обоего пола, всех рас и возрастов. Женщины болеют несколько чаще, чем мужчины.

Выявление саркоидоза тесно связано с уровнем знаний врачей о признаках этого заболевания, поскольку саркоидоз принято считать «великим имитатором». Внутригрудные формы заболевания чаще всего выявляют при флюорографическом и рентгенологическом обследовании, после чего пациент сразу направляется к фтизиатру (для исключения туберкулеза) и/или к пульмонологу для дополнительного обследования и наблюдения.

Распространенность саркоидоза зависит от расовой принадлежности и популяции исследования. Установлено, что в США заболеваемость и распространенность саркоидоза значительно выше среди афроамериканцев (17,8 и 178,5 на 100 000

соответственно), чем среди лиц европеоидной расы (8,1 и 49,8), среди испанцев (4,3 и 21,7) или лиц азиатского происхождения (3,2 и 18,9). Высокая распространенность саркоидоза отмечается в скандинавских странах – 40–70 на 100 000 населения. В Корее, Китае, Австралии саркоидоз встречается редко [1]. В Российской Федерации в зависимости от региона распространенность саркоидоза находится в диапазоне 22–64 на 100 000 населения, соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:2 [2]. В Республике Беларусь распространенность саркоидоза 36–38 случаев на 100 000 населения, заболеваемость саркоидозом составляет 3,9 на 100 000 населения [3].

Несмотря на более чем 150-летнюю историю изучения саркоидоза, представления об этиологии, патогенезе и рациональной терапии этого заболевания все еще остаются неполными и требуют уточнения.

Основным патоморфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидно-клеточная гранулема, которая состоит почти исключительно из эпителиоидных клеток, единичных гигантских клеток Пирогова – Лангханса и гигантских клеток «инородных тел» с узким ободком лимфоцитов вокруг бугорка, без очагов творожистого некроза в центре и перифокального воспаления вокруг.

В патогенез саркоидоза вовлечены как врожденная, так и адаптивная иммунные системы. Из врожденной иммунной системы важную роль в патогенезе саркоидоза играют NOD-подобные рецепторы и Toll-подобные рецепторы, а также клеточные факторы, такие как дендритные клетки и макрофаги, а также лимфоциты Т-хелперы (Th) 1-го типа, Th17, регуляторные Т-клетки (Treg) и В-клетки адаптивной иммунной системы. При саркоидозе наблюдается возникновение иммунологического парадокса: признаки локального воспаления с участием Th1 сосуществуют с периферической анергией, индуцированной Treg. Отличительной чертой активного саркоидоза является преобладающая экспрессия интерферона-гамма в пораженных органах при участии таких активных цитокинов, как интерлейкины (IL) – IL-2, IL-12, и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа).

Типичная для саркоидоза клональная амплификация (копирование) CD4p Т-клеток свидетельствует о том, что развитию заболевания способствует некий патогенный антиген. Развивающийся Т-клеточный альвеолит служит биомаркером, отражающим усиление или снижение активности заболевания. Иммунная реакция продолжается даже после того, как потенциальный антиген-триггер исчез. В типичных случаях формируются компактные неказеозные эпителиоидно-клеточные гранулемы, которые стерильны и в легких располагаются преимущественно по ходу путей лимфооттока.

Результаты клинических исследований этиологии и патогенеза саркоидоза в последнее время подтверждаются при моделировании заболевания на животных. В патогенезе иммунного ответа при саркоидозе участвуют белки теплового шока человека, которые могут вызывать образование саркоидной гранулемы при воздействии как инфекционных, так и неинфекционных факторов у генетически предрасположенных к этому индивидуумов. В цепи этих событий определенную роль может играть оксидативный стресс – повреждение клетки в результате окислительных процессов при воспалении. Кроме того, активированные макрофаги и клетки гранулемы могут вырабатывать 1,25-(OH)₂-D₃ (кальцитриол), что приводит к гиперкальциемии (2–10% пациентов) и/или гиперкальциурии (у 6–30% пациентов) и к мочекаменной болезни, осложняющейся развитием почечной недостаточности [5].



Гранулемы могут выявляться не только во внутригрудных лимфоузлах и легких, но также и в коже, печени, селезенке, нервной системе, сердце, мышцах и в других тканях.

Выделяют три стадии развития саркоидоза органов дыхания: прегранулематозную (альвеолит), гранулематозную и фиброзную. В стадии альвеолита воспалительные изменения характеризуются утолщением интерстиция из-за нарушения микроциркуляции, появлением отека и лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации. Гранулематозная стадия отличается тем, что в центре воспалительного очага появляются образовавшиеся из макрофагов гигантские клетки Пирогова – Лангханса и эпителиоидные клетки. Благоприятное течение заболевания сопровождается рассасыванием гранулем. В других случаях развивается стадия фиброза, которая проявляется очаговыми поражениями в зоне гранулем и диффузными – в интерстициальной ткани. Процесс фиброзирования начинается с периферии гранулемы, после чего в центральной части появляется фрагментация, происходит отложение гиалина и рубцевание. В связи с этим саркоидные гранулемы имеют вид «штампованных». Волнообразное течение саркоидоза при обострениях морфологически проявляется полиморфизмом – гранулематозными изменениями различной степени зрелости.

Патогенез нарушений функции легких при саркоидозе имеет различные механизмы. Бронхообструктивный синдром и повышение сопротивления могут быть следствием саркоидного поражения стенок бронхов и бронхиол либо их сдавления увеличенными лимфоузлами. Рестриктивные изменения при саркоидозе связаны с формированием легочного фиброза и «сотового легкого». Достоверная связь установлена между значениями форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и степенью патологических изменений по данным открытой биопсии (пневмонитом, фиброзом). Патогенез возможной легочной гипертензии, осложняющей течение саркоидоза, связан с гранулематозной инфильтрацией легочных сосудов, в том числе капилляров и вен (что приводит к развитию окклюзионной венопатии), либо при повышенной чувствительности к вазоактивным препаратам и компрессии легочной артерии увеличенными лимфоузлами средостения. В терминальной стадии саркоидоза легочная гипертензия связана с гипоксической вазоконстрикцией и редукцией сосудистого русла при фиброзных изменениях.

Внелегочные формы саркоидоза проявляются симптомами со стороны пораженных органов и тканей. Так, например, локализация гранулем в миокарде, реже в пери-, эпи-, эндокарде, в межжелудочковой перегородке, сосочковых мышцах может приводить к нарушению сердечного ритма, снижению сократимости миокарда и внезапной смерти. Локализация гранулем в головном мозге, мозговых оболочках, продолговатом мозге может проявляться широким спектром неврологических нарушений – от незначительных до выраженных, которые могут привести к инвалидизации пациента.

В МКБ-10 саркоидоз относится к рубрике D50–D89, класс III – болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм:

- D86 Саркоидоз.
- D86.0 Саркоидоз легких.
- D86.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
- D86.2 Саркоидоз легких с саркоидозом лимфатических узлов.
- D86.3 Саркоидоз кожи.

- D86.8 Саркоидоз других уточненных и комбинированных локализаций (иридоциклит при саркоидозе, множественные параличи черепных нервов при саркоидозе, саркоидозная атрофия, саркоидозный миокардит, саркоидозный миозит).
- D86.9 Саркоидоз неуточненный.

В представленном проекте МКБ-11 саркоидоз относится к нарушениям иммунной системы:

- 4B20.0 Саркоидоз легких.
- 4B20.1 Саркоидоз лимфатических узлов.
- 4B20.2 Саркоидоз пищеварительной системы.
- 4B20.3 Нейросаркоидоз.
- 4B20.4 Окулярный саркоидоз.
- 4B20.5 Кожный саркоидоз.
- 4B20.Y Другой уточненный саркоидоз.
- 4B20.Z Саркоидоз, неуточненный.

В настоящее время саркоидоз органов грудной клетки разделяют на 5 стадий (от 0 до IV):

0. Саркоидоз внелегочной локализации при отсутствии изменений со стороны органов грудной клетки.

I. Саркоидоз внутригрудных лимфоузлов (медиастинальная форма).

II. Саркоидоз легких и внутригрудных лимфоузлов (легочно-медиастинальная форма).

III. Саркоидоз легких (легочная форма).

IV. Легочный фиброз.

Широкое внедрение в практику компьютерной томографии существенно изменило распределение пациентов по стадиям. Поскольку возможности компьютерной томографии в диагностике поражений легких значительно выше в сравнении с рентгенографией, доля пациентов с саркоидозом II–III стадии заметно возросла [4].

Клинические проявления саркоидоза и степень их выраженности разнообразны, зависят от органа или системы поражения. Начало заболевания может быть бессимптомным, постепенным или острым. Жалобы зависят от преобладающей локализации поражения и варианта течения – острого или первично-хронического. Наиболее часто встречается внутригрудной саркоидоз (около 96% всех случаев саркоидоза у европейцев).

При отсутствии клинических проявлений внутригрудной саркоидоз обычно выявляется при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки.

Постепенное начало саркоидоза характеризуется скудной неспецифической клинической симптоматикой: болью и чувством давления за грудиной, между лопаток, сухим кашлем, одышкой при физическом напряжении, общим недомоганием, слабостью, утомляемостью, потливостью.

Острое начало саркоидоза наблюдается примерно у 20% пациентов, в ряде случаев характеризуется специфическими синдромами Лефгрена или Хеерфорда – Вальденстрема [4, 5].

Основными задачами диагностики саркоидоза являются выделение характерного клинко-рентгенологического симптомокомплекса, гистологическая верификация диагноза, определение активности процесса, наличия и выраженности функциональных нарушений.

Важнейшая роль в выявлении и установлении предварительного диагноза внутригрудного саркоидоза принадлежит лучевым методам исследования (рентгенография органов грудной клетки и компьютерная томография органов грудной клетки – КТ ОГК). Основу рентгенологического симптомокомплекса при саркоидозе составляют внутригрудная аденопатия, диссеминация и интерстициальные изменения, обусловленные явлениями альвеолита и пневмосклероза.

Симптом внутригрудной аденопатии наблюдают изолированно при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов (I стадия) или в сочетании с изменениями легочной ткани при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов и легких (II стадия). Классические изменения на КТ ОГК при саркоидозе: лимфаденопатия билатеральная прикорневая (характерно симметричное двустороннее увеличение бронхопульмональных лимфоузлов), характерно увеличение нижних паратрахеальных лимфоузлов справа, трахеобронхиальных лимфоузлов и аорто-пульмональных. Среди атипичных изменений на КТ при саркоидозе – односторонняя лимфаденопатия бронхопульмональных лимфоузлов, поражение околосердечных лимфоузлов. При длительном течении саркоидоза у трети пациентов в структуре лимфоузлов появляются кальцинаты. Легочная диссеминация при саркоидозе характеризуется рассеянными очаговоподобными тенями диаметром 2–7 мм. Множественные мелкие очаги располагаются вдоль бронхососудистых пучков, междольковых щелей, costальной плевры.

Одним из редких проявлений активного саркоидоза на КТ ОГК может быть симптом «матового стекла» различной протяженности и локализации. Морфологическим субстратом симптома «матового стекла» является множество мельчайших очагов, неразличимых как самостоятельные образования, в более редких случаях наблюдается истинное «матовое стекло» как проявление диффузного утолщения межалвеолярных перегородок вследствие альвеолита. У части пациентов на КТ ОГК отмечается слияние множественных мелких очагов в более крупные очаги и небольшого размера инфильтраты. Такие инфильтраты имеют нечеткие расплывчатые контуры, небольшую плотность, иногда в них видны просветы бронхов. Эта картина может напоминать бактериальную пневмонию или бронхиолоальвеолярный рак.

Ретикулярные изменения на КТ ОГК в виде неравномерного утолщения междольковых перегородок и внутридольковых структур при саркоидозе могут быть связаны как с наличием воспалительных изменений в виде мелкоочаговой диссеминации, так и развитием фиброзных изменений.

Верификацию саркоидоза осуществляют на основании гистологического исследования биоптатов пораженных органов.

Функциональные методы исследования (спирометрия, тест толерантности к физической нагрузке и др.) позволяют выявить и установить степень функциональных нарушений, а лабораторные – степень активности патологического процесса, что важно для выбора терапевтической тактики.

Пациентам с саркоидозом рекомендуется поддерживать активный образ жизни с умеренными физическими нагрузками, избегать гиперинсоляции, тепловых физиопроцедур, приема препаратов интерферонов, индукторов интерфероногенеза и иных стимуляторов иммунитета (в том числе биологически активных добавок). Ограничение продуктов с высоким содержанием кальция рекомендуется пациентам с гиперкальциемией и/или гиперкальциурией.

Учитывая высокую частоту спонтанных ремиссий саркоидоза, бессимптомным пациентам с I стадией саркоидоза медикаментозное лечение не показано. Также бессимптомным пациентам с саркоидозом II и III стадии при отсутствии или легких нарушениях вентиляционной функции легких и стабильном состоянии медикаментозное лечение может не назначаться. В таких случаях в 70% наблюдений клинически состояние остается стабильным или наблюдается спонтанное улучшение в динамике [6].

С учетом современных представлений об иммунопатогенезе саркоидоза основу лечения пациентов с различной выраженностью клинических проявлений составляет иммуносупрессивная терапия. В таблице представлены лекарственные средства различных фармакологических групп, которые согласно рекомендациям Европейского респираторного общества (ERS), 2021 г., могут применяться в лечении саркоидоза с целью иммуносупрессии, с указанием рекомендуемых дозировок и параметров клинического мониторинга возможных нежелательных эффектов.

Иммуносупрессивная терапия саркоидоза, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества [1]
Immunosuppressive therapy of sarcoidosis, according to the recommendations of the European Respiratory Society [1]

Лекарственная форма и дозировки	Способ применения, режим дозирования, длительность применения	Противопоказания*	Нежелательные эффекты*
Таблетки преднизолон 5 мг / метилпреднизолон 4 мг	Начальная доза 25/20 мг/сут, под-держивающая доза 10/8 мг/сут	Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в фазе обострения, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелая АГ, активная форма туберкулеза	Кожная сыпь, зуд, снижение толерантности к глюкозе, «стероидный» сахарный диабет, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, гипокальциемия, повышение АД
Таблетки метотрексат 2,5 мг или 5 мг	10–15 мг 1 раз в неделю	Беременность, тяжелые нарушения функции печени, почек, тяжелые острые и хронические инфекции	Аллергические реакции, миелосупрессия, анорексия, тошнота и рвота, повышение клиренса креатинина, печеночных ферментов АЛТ, АСТ, фиброз легких
Лефлуномид	10–20 мг в сутки	Нарушения функции печени; тяжелые иммунодефицитные состояния; выраженные нарушения костномозгового кроветворения или анемия, лейкопения, тромбоцитопения	Общий анализ крови (ОАК), биохимические показатели функции печени, почек
Азатиоприн	50–250 мг в сутки	Беременность; повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину	ОАК
Микофенолата мофетил	500–1500 мг 2 раза в сутки	Повышенная чувствительность к микофенолата мофетилу; дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы	ОАК



Окончание таблицы

Лекарственная форма и дозировки	Способ применения, режим дозирования, длительность применения	Противопоказания*	Нежелательные эффекты*
Инфликсимаб – лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг	Внутривенно капельно 3–5 мг/кг стартовая доза – двукратно с разницей в 2 недели, далее 1 доза каждые 4–6 недель	Реакции гиперчувствительности, тяжелая ХСН, предшествующие злокачественные новообразования, демиелинизирующие неврологические заболевания, активный туберкулез, глубокие грибковые инфекции	Аллергические реакции, диспепсия, анемия, лейкопения, бактериальные и грибковые инфекции
Адалимумаб – раствор для инъекций 40 мг/0,8 мл	Подкожно 40–80 мг 1 раз в 1–2 недели	Реакции гиперчувствительности, тяжелая ХСН, предшествующие злокачественные новообразования, демиелинизирующие неврологические заболевания, активный туберкулез, глубокие грибковые инфекции	Аллергические реакции, повышение АД, диспепсия, анемия, лейкопения, бактериальные и грибковые инфекции, кожная сыпь, артралгии
Ритуксимаб – концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/1 мл	Внутривенно капельно 500–1000 мг каждые 1–6 месяцев	Реакции гиперчувствительности, острые инфекционные заболевания, выраженный иммунодефицит первичный или вторичный, тяжелая ХСН, беременность	Диспепсия, анорексия, гипергликемия, повышение АД, аритмия, анемия, тромбоцитопения, лейкопения, психические расстройства, аллергические реакции, артралгии
Кортикотропин для инъекций	40–80 ЕД дважды в неделю	Неконтролируемый сахарный диабет, артериальная гипертензия	Глюкоза крови Артериальное давление
Таблетки гидроксихлорохин 200 мг	Начальная доза 400 мг в сутки – 6 месяцев, затем 200 мг в сутки, 6–8 месяцев	Реакции гиперчувствительности, зрительные расстройства, гематологические заболевания, нарушения ритма сердца и проводимости, беременность	Аллергические реакции, угнетение кроветворения, психические расстройства, нарушение аккомодации, нарушения сердечного ритма, удлинение интервала QT
Таблетки пентоксифиллин 100 мг или 400 мг	1200–2000 мг/сут	Реакции гиперчувствительности, острый инфаркт миокарда, повышенный риск кровотечения, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, беременность	Головная боль, головокружение, гиперемия кожи лица, диспепсические явления, холестатический гепатит, тахикардия, снижение АД, аллергические реакции

Примечание: * в противопоказаниях и нежелательных эффектах лекарственных средств указаны только самые основные заболевания и реакции.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратами первой линии для пациентов с саркоидозом, которым показано медикаментозное лечение (у пациентов с прогрессирующим течением саркоидоза по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки и функционального исследования функции дыхания, при выраженных симптомах или внелегочных проявлениях, нарушающих функцию органа). Оральные ГКС уменьшают системное воспаление, тем самым замедляют, прекращают и даже предупреждают повреждение органа. ГКС могут быть назначены в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами [7].

Метотрексат в настоящее время один из самых изученных и часто назначаемых стероид-замещающих препаратов при саркоидозе. В сравнении с другими цитотоксическими агентами, применяемыми при саркоидозе, данное лекарственное средство отличается высокой эффективностью, низкой токсичностью и низкой стоимостью. Метотрексат при лечении саркоидоза рассматривается как препарат второй линии:

- при рефрактерности к стероидам;
- при побочных реакциях, вызванных стероидами;
- как средство снижения дозы стероида;
- или препарат первой линии в качестве моно- или комбинированной с ГКС терапии [7].

Генно-инженерные биологические лекарственные средства (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб). ФНО-альфа играет ключевую роль в сохранении гранулематозного воспаления при саркоидозе. Ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб), как и ритуксимаб (химерное моноклональное антитело, специфически связывающееся с трансмембранным антигеном CD20), в настоящее время считаются препаратами третьей линии при легочном саркоидозе в основном из-за стоимости и спектра побочных эффектов. Небольшое количество исследований показало, что инфликсимаб уменьшает симптомы саркоидоза у пациентов с рефрактерностью к другим видам лечения [7, 8]. Следует отметить, что данный вид терапии саркоидоза, представленный в международных рекомендациях, относится к назначениям off-label, т. е. использованию лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению.

Согласно рекомендациям ERS, лечение пациентов с саркоидозом такими препаратами, как инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб, или кортикотропином используется только в случаях, при которых предыдущее лечение стероидами и/или антиметаболитами было не эффективно.

Гидроксихлорохин при лечении саркоидоза наиболее эффективен в случае поражения кожи, костно-суставной системы и гиперкальциемии. Может применяться при саркоидозе органов дыхания при наличии противопоказаний к применению ГКС, метотрексата.

Пентоксифиллин снижает уровни ФНО-альфа и С-реактивного белка. Может быть назначен при саркоидозе как в виде стартовой, так и стероид-замещающей терапии [9].

Антиоксидантная терапия. Эмпирически подобранная доза витамина Е 200–400 мг в сутки показала себя эффективным и безопасным методом лечения вновь выявленного саркоидоза без выраженных признаков прогрессирования.

Макролиды. Ряд исследований свидетельствуют об эффективности азитромицина при длительном приеме (3 мес. и более). Проводится изучение комбинации азитромицина, левофлоксацина, рифампицина и этамбутола (режим CLEAR), но исследования не закончены.

Имеется ограниченное количество исследований, показывающих, что азатиоприн столь же эффективен, как и метотрексат, при лечении саркоидоза. Его применяют при таких противопоказаниях к лечению метотрексатом, как почечная или печеночная дисфункция [1, 7].



Микофенолата мофетил был разработан для предупреждения реакции отторжения трансплантата и назначается в настоящее время при ряде аутоиммунных и воспалительных заболеваний, включая ревматоидный артрит и волчаночный нефрит. В отдельных наблюдениях показана его эффективность при лечении саркоидоза [1, 7].

Лефлуномид – цитотоксический агент, применяемый в виде монотерапии или в сочетании с метотрексатом для лечения ревматоидного артрита. При саркоидозе показаниями для его назначения служат поражения глаз и легких [1, 7].

Циклофосфамид ввиду его высокой токсичности обычно оставляют в резерве для пациентов с тяжелым саркоидозом, рефрактерным к метотрексату и азатиоприну. В отдельных наблюдениях показано, что циклофосфамид эффективен при тяжелом нейросаркоидозе, устойчивом к другим видам лечения, включая в/в введение ГКС и терапию препаратами, подавляющими активность фактора некроза опухолей (анти-ФНО) [1, 7].

Эффективные методы. Наиболее часто применяемым экстракорпоральным методом является плазмаферез. Кроме удаления иммунных комплексов и провоспалительных интерлейкинов, в процессе проведения плазмаферезов происходит улучшение микроциркуляции, деблокирование клеточных рецепторов и стабилизация клеточных мембран, что приводит к повышению чувствительности клеток-мишеней к воздействию фармакологических средств.

Дыхательная недостаточность при саркоидозе формируется вследствие замещения легочной ткани фиброзной тканью, деформации легких и дыхательных путей. При хронической гипоксемии ($PaO_2 < 55$ мм рт. ст.) показана длительная кислородотерапия, объем которой подбирают до достижения $SpO_2 > 90\%$ при использовании кислородного концентратора.

При резистентных к фармакотерапии вариантах течения саркоидоза с развитием терминальных стадий хронической дыхательной недостаточности рассматривается вопрос о трансплантации легких.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baughman R.P., Valeyre D., Korsten P. et al. ERS Clinical Practice Guidelines on Treatment of Sarcoidosis. *Eur Respir J.*, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.04079.2022m>
2. Chuchalin A.G. *Pulmonology: national guidelines. Short edition.* M.: GEOTAR-MED, 2016; 772 p. (in Russian)
3. *Clinical protocol for the diagnosis and treatment of sarcoidosis: Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 05.07.2012, No. 768, Appendix No. 7.* 8 p. (in Russian)
4. Amosov V.I. *Radiation diagnostics of interstitial lung diseases.* SPb.gf: Elbi, 2015; 176 p. (in Russian)
5. Il'kovich M.M. *Interstitial and orphan lung diseases: Specialist Doctor's Library.* M.: GEOTAR-Media, 2016; 560 p. (in Russian)
6. Karadalli M.N., Bosnak-Gucul M., Camcioglu B., Kokturk N., Turkas H. Effects of Inspiratory Muscle Training in Subjects With Sarcoidosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Respir Care* 2016; 61(4):483–494.
7. Baughman R.P., Scholand M.B., Rahaghi F.F. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev.*, 2020;29(155):29-155-292019.
8. Rossman M.D., Newman L.S., Baughman R.P., Teirstein A., Weinberger S.E., Miller W.J. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*, 2006;23:201–208.
9. Park M.K., Fontana J.R., Babaali H., Gilbert-McClain L.I., Joo J., Moss J. et al. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.*, 2009;26:121–131.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ, ПЛАНИРУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЮ В ЖУРНАЛАХ ИЗДАТЕЛЬСТВА «ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ИЗДАНИЯ»

С подробной версией и примерами оформления статьи можно ознакомиться на сайте www.recipe.by.

В журнале публикуются оригинальные статьи, результаты фундаментальных исследований, описания клинических наблюдений, лекции и обзоры литературы.

К публикации принимаются оригинальные статьи, отражающие результаты рандомизированных клинических, а также прогностических исследований, систематические обзоры, описания клинических случаев, методические статьи и хроника научных событий, касающихся актуальных вопросов доказательной медицины.

Журнал рассматривает материалы от аспирантов, соискателей, докторантов, специалистов и экспертов.

Представление статьи в журнал подразумевает, что:

- статья не была опубликована ранее в другом журнале;
- статья не находится на рассмотрении в другом журнале;
- все соавторы согласны с публикацией текущей версии статьи.

Перед отправкой статьи на рассмотрение убедитесь, что в файле (файлах) содержится вся необходимая информация на русском и английском языках, указаны источники информации, размещенной в рисунках и таблицах, все цитаты оформлены корректно.

На титульном листе статьи размещаются (на русском и английском языках):

I. Имя автора (авторов).

На русском языке при указании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества (Иванов П.С., Петров С.И., Сидоров И.П.).

На английском языке при указании авторов статьи используется формат «Имя, инициал отчества, фамилия» (Ivan P. S., Petrov S. I., Sidorov I. P.). Фамилию на английском языке необходимо указывать в соответствии тем, как она была указана в ранее опубликованных статьях, или использовать стандарт BSI.

II. Информация об авторе (авторах).

В этом разделе перечисляются звание, должность, иные регалии. Здесь также указываются e-mail и телефон ответственного автора.

III. Аффiliation автора (авторов).

Аффiliation включает в себя официальное название организации, включая город и страну. Авторам необходимо указывать все места работы, имеющие отношение к проведению исследования.

Если в подготовке статьи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо указать принадлежность каждого автора к конкретному учреждению с помощью надстрочного индекса.

Необходимо официальное англоязычное название учреждения для блока информации на английском языке.

IV. Название статьи.

Название статьи на русском языке должно соответствовать содержанию статьи. Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

V. Аннотация

Рекомендуемый объем структурированной аннотации для оригинальных исследований: 1000–2000 знаков с пробелами. Аннотация содержит следующие разделы: Цель, Методы, Результаты, Заключение. Для обзорных статей и описаний клинических случаев требований к структуре резюме нет, объем его должен составлять не менее 1000 знаков с пробелами.

В аннотацию не следует включать впервые введенные термины, аббревиатуры (за исключением общеизвестных), ссылки на литературу.

VI. Ключевые слова.

5–7 слов по теме статьи. Желательно, чтобы ключевые слова дополняли аннотацию и название статьи.

VII. Благодарности.

В этом разделе указываются все источники финансирования исследования, а также благодарности людям, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

Участие в работе над статьей подразумевает: рекомендации по совершенствованию исследования, предоставление пространства для исследования, ведомственный контроль, получение финансовой поддержки, одиночные виды анализа, предоставление реагентов/пациентов/животных/прочих материалов для исследования.

VIII. Конфликт интересов.

Автор обязан уведомить редактора о реальном или потенциальном конфликте интересов, включив информацию о конфликте интересов в соответствующий раздел статьи. Если конфликта интересов нет, автор должен также сообщить об этом. Пример формулировки: «Конфликт интересов: не заявлен».

IX. Текст статьи.

В журнале принят формат IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion; Введение, Методы, Результаты, Обсуждение).

X. Рисунки.

Рисунки должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Все рисунки должны иметь подписные подписи. Подписная подпись должна быть переведена на английский язык.

XI. Таблицы.

Таблицы должны быть хорошего качества, пригодные для печати. Предпочтительны таблицы, пригодные для редактирования, а не отсканированные или в виде рисунков. Все таблицы должны иметь заголовки. Название таблицы должно быть переведено на английский язык.

XII. Список литературы.

В журнале используется Ванкуверский формат цитирования, который подразумевает отсылку на источник в квадратных скобках и последующее упоминание источников в списке литературы в порядке упоминания: [6].

При описании источника следует указывать его DOI, если можно его найти (для зарубежных источников удается это сделать в 95% случаев).

В ссылках на статьи из журналов должны быть обязательно указаны год выхода публикации, том и номер журнала, номера страниц.

В описании каждого источника должны быть представлены не более 3 авторов.

Ссылки должны быть верифицированы, выходные данные проверены на официальном сайте.

Списки литературы приводятся только на английском языке, без транслитерации. После описания русскоязычного источника в конце ссылки ставится указание на язык работы: (in russian).

Для транслитерации имен и фамилий авторов в русскоязычных источниках, названий журналов следует использовать стандарт BSI.

Редакция журнала ведет переписку с ответственным (контактным) автором.



АЭРТАЛ®
ацеклофенак



БЕЗОПАСНОСТЬ

Максимальная безопасность
для ЖКТ, CCC, печени и почек



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Многофакторный механизм противовоспалительного
и анальгетического действия
Оказывает хондропротективное действие



КОМПЛАЙНС

Высокая приверженность к лечению

**Аэртал – сочетание высокой эффективности
и максимальной безопасности**

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ.

Имеются противопоказания и нежелательные реакции. В первом и втором триместре беременности не назначают без крайней необходимости, противопоказан в третьем триместре беременности. Реклама.



ГЕДЕОН РИХТЕР