

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



ISSN 2073-4034 (Print)  
ISSN 2414-9128 (Online)

8

ЭКЗОГЕННЫЕ  
ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ  
И ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО  
СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ COVID-19

Exogenous glucocorticoids and  
the platelet component of the  
hemostasis system in COVID-19

16

СЕЗОННЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ  
РИНИТ: СОВРЕМЕННЫЕ  
АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ

Seasonal allergic rhinitis:  
modern aspects of diagnosis  
and treatment

41

АНАЛИЗ И ОПТИМИЗАЦИЯ  
ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ  
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ  
В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ  
ПРАКТИКЕ

Analysis and optimization  
of approaches to the treatment  
of community-acquired pneumonia  
in real clinical practice



# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ / ЛОР /  
ОРВИ / ИНФЕКЦИОННЫЕ  
ЗАБОЛЕВАНИЯ



05

2022  
ТОМ 29

# УМКАЛОР

UMSKALOR® (EPs® 7630)

СДЕЛАНО  
В ГЕРМАНИИ



Умкалор –  
это лекарственный препарат  
растительного происхождения  
для лечения ОРВИ  
и острого риносинусита  
у взрослых и детей от 1 года<sup>1</sup>

## Тройное комплексное действие<sup>1</sup>:

- ✓ противомикробное\*
- ✓ секретомоторное/секретолитическое
- ✓ повышение неспецифической резистентности организма

\*Термин «микробы» включает также бактерии и вирусы<sup>2</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Умкалор Рег. уд. №: П N 010150.

2. Литусов Н.В. Общая микробиология. Иллюстрированное учебное пособие.  
Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2015. – 516 с.

## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Швабе Фарма Раша»  
Россия, 119435, г. Москва, Большой Саввинский пер., д. 12, стр. 16  
Тел.: +7 (495) 665 16 92; Факс: +7 (495) 665 16 94



# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 29 №5 2022

### НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

#### ОБЗОРЫ

- 8** *Изможерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Лившиц Я.В., Куштыева А.Д., Никонова А.А., Бахтин В.М., Шамбатов М.А.* Экзогенные глюкокортикоиды и тромбоцитарное звено системы гемостаза при COVID-19

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 16** *Пчеленок Е.В., Тарасова О.Ю., Косяков С.Я., Винников А.К.* Сезонный аллергический ринит: современные аспекты диагностики и лечения

### НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

- 21** *Гуненков А.В., Косяков С.Я.* Медикаментозное лечение субъективного ушного шума

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 26** *Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Мелконян Г.Г., Мещеряков А.А., Цепкова Е.В.* Уровень проадреномедулина и клинические особенности течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное клиническое исследование
- 32** *Бганцева К.Н., Косяков С.Я.* Роль дефицита витамина D в развитии доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения
- 36** *Капралова А.М., Вахитов Х.М., Капралов А.А., Романова Н.К., Валеева И.Х., Ганиева Л.Б., Сафиуллин Т.Р.* Респираторные заболевания у детей: возможности коррекции перекисного гомеостаза
- 41** *Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А.* Анализ и оптимизация подходов к лечению внебольничной пневмонии в реальной клинической практике
- 46** *Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г.* Токсикологические свойства нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов



Жорж Брак.  
Скрипка и палитра.  
Живопись, 1909.  
Холст, масло, 92×43 см.  
Музей Соломона  
Гугенхайма, Нью-Йорк

- 51** *Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А.* Регистр больных муковисцидозом в Астраханской области: состояние проблемы по данным 2021 г.

- 56** *Бабанов С.А., Лаврентьева Н.Е., Азовскова Т.А., Острякова Н.А.* Распространенность и особенности профессионального выгорания у медицинских работников в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

- 61** *Бонкало Т.И., Шмелева С.В., Белякова Н.В., Сиверкина Т.Е.* Особенности и факторы тайм-менеджмента студентов медицинских вузов

### КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- 66** *Багишева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Моисеева М.В., Ситникова С.В., Ароян А.Р.* Впервые выявленный туберкулез легких у пациента с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения: возможности терапии
- 70** *Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З., Косяков С.Я., Кирсанова А.А., Шайхутдинова Э.Ф.* Новые возможности лечения пациентов с неконтролируемым течением полипозного риносинусита дупилумабом: клинический случай



# FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

## CONTENTS

VOL. 29 №5 2022

### NEWS OF MEDICINE

### REVIEWS

- 8** *Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P., Kadnikov L.I., Livshits Ya.V., Kushtyeva A.D., Nikonova A.A., Bakhtin V.M., Shambatov M.A.*  
Exogenous glucocorticoids and the platelet component of the hemostasis system in COVID-19

### CLINICAL EXPERIENCE

- 16** *Pchelenok E.V., Tarasova O.Yu., Kosyakov S.Ya., Vinnikov A.K.* Seasonal allergic rhinitis: modern aspects of diagnosis and treatment

### NEW DRUGS AND TREATMENT APPROACHES

- 21** *Gunenkov A.V., Kosyakov S.Ya.* Medical treatment of subjective tinnitus

### ORIGINAL ARTICLES

- 26** *Astapovsky A.A., Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B., Melkonyan G.G., Meshcheryakov A.A., Tsepikova E.V.* Proadrenomedullin levels and clinical features of SARS-CoV-2 coronavirus infection: a prospective clinical study
- 32** *Bgantseva K.N., Kosyakov S.Ya.* The role of vitamin D deficiency in the development of benign paroxysmal positional vertigo
- 36** *Kapralova A.M., Vakhitov Kh.M., Kapralov A.A., Romanova N.K., Valeeva I.Kh., Ganieva L.B., Safiullin T.R.* Respiratory diseases in children: possibilities for correcting peroxide homeostasis
- 41** *Gavrilova A.A., Bontsevich R.A.* Analysis and optimization of approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in real clinical practice
- 46** *Savchenko A.Yu., Ramenskaya G.V., Kukes V.G.* Toxicological properties of a new anti-tuberculosis drug from the group of diarylquinolines

- 51** *Sergienko D.F., Bashkina O.A.* Cystic fibrosis register in the Astrakhan region: state of the problem according to 2021 data
- 56** *Babanov S.A., Lavrentieva N.E., Azovskova T.A., Ostryakova N.A.* The prevalence and features of professional burnout among medical workers during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19
- 61** *Bonkalo T.I., Shmeleva S.V., Belyakova N.V., Siverkina T.E.* Features and factors of time management of medical students

### CLINICAL CASE

- 66** *Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Moiseeva M.V., Sitnikova S.V., Aroyan A.R.* New-onset pulmonary tuberculosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease, angina pectoris: treatment options
- 70** *Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z., Kosyakov S.Ya., Kirsanova A.A., Shaikhutdinova E.F.* New options for the treatment of patients with uncontrolled course of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with dupilumab: a clinical case



Georges Braque.  
Violin and palette.  
Painting, 1909.  
Oil on canvas, 92×43 cm.  
Solomon Guggenheim  
Museum, New York

**Главный редактор — Д.А. Сычев**  
 Кураторы номера — А.И. Синопальников,  
 С.Я. Косяков  
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,  
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова  
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова  
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева  
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник  
 Арт-директор — М.А. Линдина  
 Корректор — Л.Ю. Андреева  
 Художники-дизайнеры —  
 М.И. Полякова, А.И. Ларин  
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

**УЧРЕДИТЕЛЬ:**

ООО «Бионика Медиа Инновации»

**ИЗДАТЕЛЬ:** ООО «Бионика Медиа»

www.bionika-media.ru



**Председатель Совета директоров —**

И.Г. Красивская

**Генеральный директор — О.О. Горяинова**

**Адрес издателя:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

**Адрес редакции:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

**Подписка и распространение:**

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

**Размещение рекламы:**

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

**Руководитель Департамента по рекламе**

**в медицинской прессе — Н.И. Дивлекеева**

**Департамент по рекламе в медицинской**

**прессе — А.А. Пантелева, А.Д. Луковкина,**

**Е.С. Фомина**

**Руководитель направления**

**«Женское здоровье» — О.А. Михно**

**Свободная цена**

Издание зарегистрировано 24.03.93;

перерегистрировано «Федеральной службой

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ

Москворечье-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,

дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АКАРАЧКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия  
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия  
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный университет, Самара, Россия  
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., НМИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия  
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Изомецца, Санкт-Петербург, Россия  
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия  
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия  
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 НОСУЛЯ Е.В., д.м.н., проф., НМИЦ оториноларингологии, Москва, Россия  
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия  
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия  
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия  
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия  
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия  
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия  
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия  
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия  
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., академик РАН, РМАНПО, Москва, Россия  
 ТАТОЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия  
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия  
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия  
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Кардиологии, Москва, Россия  
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия  
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия  
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия  
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК).**

**Индексировается в EBSCO Information Services (EBSCO).**



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Любая перепечатка статей, опубликованных в журнале, возможна только с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

**Editor in Chief: Dmitry A. Sychev**

Editor of the issue: Alexander I. Sinopalnikov,  
Sergei Ya. Kosyakov  
Science Editors: Valentina I. Sokolenko,  
Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova  
Executive secretary: Elena V. Polyakova  
Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva  
Head editor: Lyudmila V. Linnik  
Art Director: Marina A. Lyndina  
Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva  
Design: Marina I. Polyakova, Alexander I. Larin  
Layout: Yuliya V. Doroshina

**THE FOUNDER:**  
"Bionika Media Innovation"

**THE PUBLISHER:**  
"Bionika Media"

www.bionika-media.ru



**Chairman of Board of Directors:**  
Irina G. Krasivskaya

**Director General:** Olga O. Goryainova

**Publisher Office Address:** 30/1, Obruchev Str.,  
Build. 2, Moscow 117485, Russia  
**Editorial Office Address:** 30/1, Obruchev Str.,  
Build. 2, Moscow 117485, Russia  
Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82  
http://www.pharmateca.ru  
E-mail: pharmateca@yandex.ru

**Subscription and distribution:**  
Tel.: +7 (495) 332-02-63  
E-mail: subscription@bionika-media.ru

**Department of Advertising:**  
Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400  
E-mail: podpiska@bionika.ru

**Head of the Department of Advertising in  
Medical Press:** Nataliya I. Divlekeeva

**Price: free**  
The journal is registered on 24.03.93; reregistered  
by the Federal Service for Supervision in the  
Sphere of Telecom, Information Technologies and  
Mass Communications (ROSKOMNADZOR)  
PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»  
Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy  
pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:  
PR303 – 6 months  
Subscription index in the United catalogue  
"Press of Russia":  
40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)  
ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

# FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

**EDITORIAL BOARD**

ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
MIKHAIL B. ANTSEFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia  
MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
KALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia  
OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia  
MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia  
SERGEY Ya. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia  
ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia  
ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia  
OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia  
SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia  
ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia  
MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia  
TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ELENA S. SNARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
ANATOLY A. STREMOUKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
VLADIMIR K. TATOCHEENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia  
NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia  
VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia  
RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia  
IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia  
BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia  
SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia  
OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.**  
**The journal is indexed in EBSCO Information Services.**

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418  
Cumulative print run 25,350 copies  
Print run certified by the National Circulation Service  
The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher. For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,  
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ  
ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва**

### *Глубокоуважаемые коллеги!*

*Предлагаем вашему вниманию номер журнала «Фарматека», посвященный вопросам пульмонологии, оториноларингологии и инфекционным заболеваниям.*

*Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) сформировала новые взгляды на патогенез вирусного заболевания и тактику его лечения. COVID-19 является в первую очередь инфекцией дыхательных путей, но клинические наблюдения и лабораторные данные указывают, что ее следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, нервную, иммунную системы. Европейская ассоциация терапевтов отмечает, что у пациентов с COVID-19 формируются значительные изменения в кровяной системе и гемостазе: на ранних стадиях заболевания выявлялся тромбоцитоз, далее сменявшийся тромбоцитопенией.*

*В рубрике «Обзоры» представлен материал по анализу и систематизации литературных данных о роли глюкокортикоидов (ГК) и состоянии тромбоцитарного звена гемостаза при COVID-19.*

*В рубрике «Клинический опыт» читатели найдут интересный материал об аллергическом рините (АР), распространенность которого в России составляет около 24%. Современные методы диагностики и лечения позволяют добиваться контроля симптомов сезонного АР, значительно улучшать качество жизни пациентов. Ключевая роль в терапии отводится интраназальным глюкокортикостероидам, их клиническая эффективность и безопасность подтверждены в многочисленных исследованиях. Согласно международному руководству ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), к пациентам с сезонным АР необходим индивидуальный подход и назначение ступенчатой терапии.*

*Также полезным для читателей будет знакомство с проблемой ушного шума, у которого нет очевидного источника. В статье представлен обзор современных идей о патогенезе субъективного ушного шума и подходах к лечению пациентов в соответствии с научными данными, российскими и международными клиническими рекомендациями. Рассмотрено медикаментозное лечение, предложенное в отечественных рекомендациях. Однако в мире в настоящее время нет препаратов, эффективность которых была бы доказана, хотя нет оснований исключать их появления в будущем.*

*Среди инфекций нижних дыхательных путей внебольничная пневмония (ВП) занимает лидирующее место, являясь третьей по значимости причиной смертности в мире. Поэтому в рубрике «Оригинальные статьи» авторами было принято решение оценивать качество фармакотерапии ВП в реальной амбулаторной практике и эффективность проводимых методов ее оптимизации. За 2017–2020 гг. в одной из поликлиник Белгорода отобрано и проанализировано 242 протокола, содержащих основную информацию о пациентах, обратившихся за помощью к врачу-терапевту для лечения нетяжелой ВП в рамках амбулаторно-поликлинической помощи. Проведено сравнение схем терапии с требованиями клинических рекомендаций по ключевым индикаторам. На основании выявленных типовых нарушений проведены информационно-образовательные и корректирующие мероприятия, разработана и внедрена в клиническую практику программа поддержки принятия врачебных решений «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП, для врачей первичного звена.*

*В рубрике «Клинический разбор» описан клинический случай пациентки, страдавшей полипозным риносинуситом тяжелого течения с прерыванием биологической терапии. Биологическая терапия является эффективным методом лечения пациентов с заболеваниями, индуцированными Т2-воспалениями, включая полипозный риносинусит. Тем не менее данный вид терапии дает должный положительный эффект только в случае постоянного применения препарата, при его отмене симптоматика имеет тенденцию возвращаться.*

## ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

### Потребление антибиотиков за 20 лет выросло на 26%

Результаты исследования, опубликованного в журнале Lancet Planetary Health, свидетельствуют, что общемировой показатель применения антибактериальных препаратов вырос с 2000 г. на 46%. В исследовании учитывались данные с 2000 по 2018 г., полученные из 204 стран. Наиболее высокие показатели применения антибактериальных препаратов наблюдаются в США, Европе и на Ближнем Востоке, тогда как в регионах южнее Сахары и в Юго-Восточной Азии антибиотики почти не применяют в клинической практике. Разница в применении данных препаратов различается между странами примерно в 10 раз. Хотя в целом в мире потребление антибиотиков за рассматриваемый период выросло на 46%, в странах с высоким уровнем дохода этот показатель оставался стабильным. В государствах со средним уровнем дохода потребление антибиотиков возросло на 76%. Наибольший рост темпов потребления наблюдается в Северной Африке и на Ближнем Востоке (увеличение на 111%) (med-practic.com).

### Вакцинированные от COVID-19 реже умирают от других заболеваний?

Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) представил отчет, в котором утверждается, что люди, вакцинированные от коронавируса, реже умирают от причин, не связанных с COVID-19. Исследование провел Стэнли Сю из Kaiser Permanente, Южная Калифорния. Ему удалось выяснить, что у тех, кто получил две дозы любой вакцины, уровень смертности был ниже, чем у тех, кто получил только одну дозу. В отчете говорится: «В период с декабря 2020 по июль 2021 г. было проведено когортное исследование с участием примерно 11 млн человек. После стандартизации показателей смертности по возрасту и полу это исследование показало, что у реципиентов вакцины против COVID-

19 смертность, не связанная с COVID-19, ниже, чем у невакцинированных лиц». Более того, исследование показало, что у привитых вакцинами Pfizer-BioNTech и Moderna вероятность смерти ниже, чем у вакцинированных препаратом Johnson & Johnson. У привитых Pfizer вероятность умереть от причин, не связанных с коронавирусом, оказалась на 34% ниже, чем у тех, кто не был вакцинирован (MIGnews.com).

### В Китае тестируют новый прибор для обнаружения коронавируса в воздухе

Необходимость постоянно отслеживать распространение COVID-19 побудила китайских ученых приступить к разработке новых технологий, позволяющих выявлять аэрозольные частицы, которые могут источником заражения, особенно в закрытых помещениях. Разработанная в Китае система представляет собой портативный коллектор, всасывающий окружающий воздух. Далее прибор отсеивает мелкие частицы, в которых может содержаться вирус, растворяет их в жидкости и проверяет через детектор нуклеиновых кислот. Чувствительность новой системы в десять раз выше, чем у других методов молекулярно-генетической диагностики. Технология проходила проверку во время подготовки к Олимпиаде в Пекине на пяти площадках Игр и в медиа-центре. В дальнейшем она будет применяться в медицинских учреждениях, аэропортах и на вокзалах (radiosputnik.ria.ru).

### Ученые подтвердили наличие аномалий в мозге переболевших коронавирусом

Ученые НИТУ «МИСиС», МГУ им. М.В. Ломоносова совместно с экспертами Сбера применили разработанный нейроинтерфейс на основе электроэнцефалографии для оценки особенностей электрической активности головного мозга людей, переболевших COVID-19. Участниками исследования были 32 человека, переболевших коронавирусной инфекцией, и 40 человек контрольной группы. Аномальные паттерны электрической активности, определяемые на ЭЭГ, обнаружены почти у 80% ранее пере-

болевших COVID-19. По словам авторов исследования, полученные данные подтверждают гипотезу, согласно которой у людей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, наблюдаются неврологические нарушения (потеря обоняния, затуманенное сознание, сложности с концентрацией, нарушения сна, заторможенность и ряд других серьезных симптомов), которые с высокой точностью возможно выявить методом ЭЭГ. Указанные симптомы могут объясняться ранее выявленными воспалительными и дегенеративными изменениями в мозге. Ученые отмечают, что в дальнейшем нейроинтерфейс распознавания внутренней речи на основе ЭЭГ можно будет использовать для оценки и диагностики неврологических последствий у людей, перенесших COVID-19 (rg.ru).

### Первая женщина излечилась от ВИЧ после пересадки костного мозга

Американские ученые, возможно, удалось впервые излечить ВИЧ у женщины, перенесшей пересадку костного мозга. Ранее сообщалось об излечении трех мужчин после данной процедуры. Спустя 4 года после выявления у пациентки ВИЧ у нее был диагностирован острый миелоидный лейкоз, по поводу которого и была проведена трансплантация костного мозга. Донором стал неродственный младенец с редкой мутацией, которая обеспечивает невосприимчивость клеток к ВИЧ. Также женщине были пересажены стволовые клетки взрослого родственного донора. Уже через 14 месяцев после трансплантации ВИЧ не обнаруживался в организме, а спустя 3 года пациентка перестала принимать антиретровирусные препараты (remedium.ru).

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Эффективность разных препаратов при COVID-19: результаты систематических обзоров и мета-анализов

- 16 исследований (5 РКИ и 11 наблюдательных, 22 984 участника): результаты не поддерживают



использования азитромицина при лечении COVID-19 (J Antimicrob Chemother. 2022;77(2):303–309.)

- 5 исследований: риск смерти у пациентов, получавших лечение кортикостероидами и тоцилизумабом, был ниже, чем у пациентов, получавших только тоцилизумаб, и в контрольных группах (26 и 52% соответственно) (J Med Virol. 2022;94(4):1350–1356).
- 9 РКИ и когортных исследований: использование ремдесивира для лечения пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степеней не оказало существенного влияния на клинически важные исходы (J Bras Pneumol. 2022;48(1):e20210393).
- 7 РКИ и наблюдательных исследований госпитализированных пациентов (n=3686): применение ремдесивира ассоциировалось с повышением частоты клинического выздоровления на 21% и снижением потребности в высокопоточной оксигенотерапии и инвазивной искусственной вентиляции легких, частота серьезных нежелательных явлений существенно не отличалась от плацебо (Infection. 2022;50(1):27–41).
- 8 исследований (в основной группе – 2440 пациентов с COVID-19, в т.ч. 54 умерших или госпитализированных, в контрольной группе – 2348 пациентов с COVID-19, в т.ч. 118 умерших или госпитализированных): три новых пероральных противовирусных препарата (молнупиравир, флувоксамин и паксловид) эффективно снижают смертность и частоту госпитализаций у пациентов с COVID-19, не увеличивая частоты нежелательных явлений (Ann Med. 2022;54(1):516–523).
- 12 исследований (3564 пациента): барицитиниб снижал госпитализацию в отделение интенсивной терапии, потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких и улучшал индекс оксигенации (J Med Virol. 2022;94(4):1523–1534).
- 13 РКИ и 24 исследования случай–контроль (18 702 пациента): комбинации тоцилизумаба и кортикосте-

роидов могут улучшать терапевтические результаты в случаях неэффективности монотерапии, комбинация тоцилизумаба и дексаметазона может снижать смертность пациентов с тяжелым течением COVID-19 (Daru. 2022 Jan 27;1–18).

- 8 статей: доказательств, поддерживающих применение высоких доз витамина С для внутривенного введения, недостаточно; хотя при их применении наблюдалась тенденция к снижению внутрибольничной смертности пациентов с тяжелой формой COVID-19 (Complement Ther Med. 2022;64:102797).

#### **Сравнение местных противогрибковых средств для лечения кандидоза полости рта**

Результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований позволяют рекомендовать взрослым пациентам с кандидозом полости рта применение местных лекарственных форм флуконазола и амфотерицина В, для пациентов с иммунодефицитом – местных форм итраконазола, для младенцев – миконазола (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2022;133(3):282–291).

#### **Нанолек опубликовал результаты I фазы клинических исследований: собственная вакцина от ВПЧ против зарубежного аналога**

Первую фазу клинического исследования новой отечественной вакцины от ВПЧ проводили с июля по ноябрь 2021 г. на базе исследовательского центра Кировского государственного медицинского университета. Сравнивались две четырехвалентные рекомбинантные вакцины от вируса папилломы человека (ВПЧ): отечественная, которую разработала компания «Нанолек» в партнерстве с «Комбиотех», и американская производства MSD. Согласно полученным данным, российский препарат показал высокий профиль переносимости и безопасности. Риск нежелательных явлений был ниже на 7%, чем у препарата сравнения, при этом все изменения в самочувствии испытуемых были легкими – в основном реакции

в месте введения вакцины (покраснение, зуд и болезненность при надавливании). Российская вакцина также показала хорошую иммуногенность: у большинства добровольцев после однократного введения выработались антитела ко всем четырем наиболее распространенным онкогенным штаммам (remedium.ru).

#### **НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ**

#### **Первый в России препарат от оспы НИОХ-14 запатентован специалистами НИОХ СО РАН и ГНЦ ВБ Вектор**

Совместная работа ученых Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН и Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора позволила разработать и запатентовать НИОХ-14 – первый российский лекарственный препарат против оспы. До его появления в России ранее не выпускали лекарств для профилактики и лечения оспы и других ортопоксвирусных заболеваний (yandex.ru).

#### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

#### **Влияние меда и прополиса на поражения, вызванные вирусом простого герпеса (ВПГ)**

Мета-анализ 9 исследований показал, что терапевтические свойства прополиса при ВПГ превосходят таковые ацикловира (p=0,0001). Мед также продемонстрировал лучший заживляющий эффект, чем ацикловир (p=0,03), вызывая полную реэпителизацию герпетических поражений через 8 дней, по сравнению с 9 днями при применении ацикловира. С точки зрения уменьшения боли мед не отличался от ацикловира. Результаты мета-анализа подтверждают возможность использования меда и прополиса в качестве сильнодействующих противогерпетических средств (J Ethnopharmacol 2022;287:114939).

© Коллектив авторов, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.8-14>

### Экзогенные глюкокортикоиды и тромбоцитарное звено системы гемостаза при COVID-19

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, И.П. Антропова, Л.И. Кадников, Я.В. Лившиц,  
 А.Д. Куштыева, А.А. Никонова, В.М. Бахтин, М.А. Шамбатов  
 Уральский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Екатеринбург, Россия

### Exogenous glucocorticoids and the platelet component of the hemostasis system in COVID-19

N.V. Izmozherova, A.A. Popov, I.P. Antropova, L.I. Kadnikov, Ya.V. Livshits,  
 A.D. Kushtyeva, A.A. Nikonova, V.M. Bakhtin, M.A. Shambatov  
 Ural State Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yekaterinburg, Russia

В данном обзоре проведен анализ и систематизация литературных данных о роли глюкокортикоидов и состоянии тромбоцитарного звена гемостаза при COVID-19. Литературные данные исследования тромбоцитарного звена гемостаза показали увеличение активности тромбоцитов и развитие тромбоцитопении вследствие воздействия со стороны процессов, вызванных цитокиновым штормом. Глюкокортикоиды препятствуют увеличению метаболической активности тромбоцитов, предотвращают развитие цитокинового шторма. Несмотря на неоднозначный взгляд на этот препарат, применение глюкокортикоида дексаметазона снижает риски активации тромбоцитов и последующей тромбоцитопении.

**Ключевые слова:** глюкокортикостероиды, тромбоциты, COVID-19, гемостаз, дексаметазон

**Для цитирования:** Изможерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П., Кадников Л.И., Лившиц Я.В., Куштыева А.Д., Никонова А.А., Бахтин В.М., Шамбатов М.А. Экзогенные глюкокортикоиды и тромбоцитарное звено системы гемостаза при COVID-19. Фарматека. 2022;29(5):8–14. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.8-14

This review analyzes and systematizes the literature data on the role of glucocorticoids and the state of platelet component of hemostasis in COVID-19. Literature data on platelet component of hemostasis showed an increase in platelet activity and the development of thrombocytopenia due to exposure to the processes caused by the cytokine storm. Glucocorticoids prevent platelets metabolic activity increase, prevent the development of a cytokine storm. Despite the controversial views on glucocorticoid dexamethasone, this drug administration reduces the risks of platelet activation and subsequent thrombocytopenia.

**Keywords:** glucocorticosteroids, platelets, COVID-19, hemostasis, dexamethasone

**For citations:** Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P., Kadnikov L.I., Livshits Ya.V., Kushtyeva A.D., Nikonova A.A., Bakhtin V.M., Shambatov M.A. Exogenous glucocorticoids and the platelet component of the hemostasis system in COVID-19. Farmateka. 2022;29(5):8–14. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.8-14

#### Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, сформировала новые взгляды на патогенез вирусного заболевания и тактику его лечения. COVID-19 является в первую очередь инфекцией дыхательных путей, но клинические наблюдения и лабораторные данные указывают, что ее следует рассматривать как системное заболевание, затрагивающее сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, нервную, иммунную системы [1]. Европейская ассоциация терапевтов отмечает, что у пациентов с COVID-19 формируются значительные изменения в кроветворной системе и гемо-

стазе: на ранних стадиях заболевания выявлялся тромбоцитоз, далее сменяющийся тромбоцитопенией [2].

Уровень тромбоцитопении тесно связан с тяжестью течения COVID-19: более выраженное снижение количества тромбоцитов отмечено в случае летальных исходов [3] и может иметь прогностическое значение в оценке течения заболевания [4]. Согласно многомерному анализу, отношение количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов во время пикового уровня тромбоцитов оказалось независимым прогностическим фактором для длительной госпитализации. На 7–14-й день после появления начальных симптомов обнаруживаются клинические

проявления заболевания с выраженным системным повышением уровня провоспалительных цитокинов, принятым называть цитокиновым штормом.

Цитокиновый шторм – самоусиливающийся процесс высвобождения провоспалительных цитокинов, ассоциирующийся с риском развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдромом), которое представляет собой активацию каскада коагуляции с отложением многочисленных тромбоцитарно-фибриновых тромбов в микроциркуляторном русле. Высказано предположение, согласно которому высокое отношение тромбоциты/лимфоциты

свидетельствует о более интенсивном цитокиновом шторме, вызванном усиленной активацией тромбоцитов [5]. При COVID-19 уровни маркеров ДВС-синдрома значительно коррелируют с заболеваемостью и смертностью [6]. Повышение активности тромбоцитов и развитие тромбоцитопении при COVID-19, как полагают, связаны с цитокиновым штормом, увеличением аутоиммунной активности и повреждением легких. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [7], необходимо одновременно снижать риски тромбозов применением антикоагулянтов, а риски развития цитокинового шторма применением глюкокортикоидов (ГК).

**Цель работы:** проанализировать патофизиологические особенности тромбоцитарного звена гемостаза и механизмы действия экзогенных ГК при COVID-19.

### Физиология тромбоцита

Тромбоциты – безядерные клеточные производные, цитоплазма которых содержит массу гранул (до 200) различного строения. Структуры, имеющие строение гранул, называются грануломером, негранулярные компоненты цитоплазмы – гиаломером. Грануломер содержит митохондрии, отдельные рибосомы, единичные короткие цистерны гранулярной эндоплазматической сети, элементы комплекса Гольджи. Грануломер содержит ферменты гликолиза, цикла Кребса, ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы), гликоген. Энергетический обмен тромбоцита включает аэробный гликолиз, митохондриальную цепь окислительного фосфорилирования, а также немитохондриальное окислительное фосфорилирование, которое участвует в получении энергии, необходимой для быстрой активации тромбоцитов [8]. На мембране имеются рецепторы факторов свертывания крови, серотонина (5-HT<sub>1A</sub>), гормонов (инсулина, вазопрессина), α- и β-адренорецепторы. В цитоплазме находятся внутриклеточные рецепторы к ГК, что чрезвычайно важно в понимании их взаимодей-

ствия. Обнаружена мембранная фосфолипаза A<sub>2</sub>, участвующая в выделении свободной арахидоновой кислоты для последующего синтеза тромбоксана A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>). Приблизительно 95% серотонина циркулирующей крови хранится в гранулах тромбоцитов вместе с АТФ, АДФ и Ca<sup>2+</sup> [9]. Путем активного транспорта транспортный белок SERT переносит серотонин, содержащийся в венах желудочно-кишечного тракта, в тромбоциты и далее транспортирует его в плотные секреторные гранулы. Выход серотонина из плотных гранул в местах повреждения эндотелия способствует аутоактивации тромбоцитов и поддерживает тромбообразование [10].

Метаболические особенности тромбоцитов и участие их в системе гемостаза изучаются на протяжении более 150 лет. Хорошо изученной функцией тромбоцитов является поддержка гемостаза [11]. Исследования патофизиологии гемостаза представлены в фундаментальных исследованиях и учебниках [12–15]. Тромбоциты синтезируются в костном мозге путем фрагментации цитоплазмы мегакариоцитов. При тромбоцитопении число, размер и плоидность мегакариоцитов возрастают, что способствует повышению образования тромбоцитов. Этот процесс контролируется тромбопоэтином, который непрерывно синтезируется в печени и почках, связывается с циркулирующими тромбоцитами. Рецептор тромбопоэтина кодируется протоонкогеном MPL. Доказано наличие сайтов экстремедулярного образования тромбоцитов: основным резервуаром резидентных мегакариоцитов и гемопоэтических клеток-предшественниц определены легкие. В исследованиях показано, что в легких мышей производится приблизительно до 50% всех тромбоцитов [10]. Результатом этого процесса является присутствие тромбоцитов в малом круге кровообращения, на 30% большее, чем в большом [16]. Именно это обстоятельство может сыграть решающую роль в развитии осложнений при COVID-19.

### Особенности метаболизма тромбоцитов при COVID-19

В условиях COVID-19 взаимодействии вирусов с мегакариоцитами при-

водит к усиленной экспрессии генов интерферона I типа, активации протеаз. В легких мегакариоциты могут инфицироваться SARS-CoV-2. В тяжелых случаях протекания болезни обнаружено, что тромбоциты содержат вирусную РНК и белок E, который образует в клетке ионный канал, повышающий активность виropорина, а также участвующий в сборке самого вируса и опосредующий экзоцитоз вирусных частиц [17].

Основное изменение метаболизма тромбоцитов при COVID-19 – гиперактивация. Одни из ранних явлений – стимуляция протеинкиназы C посредством связанных с G-белками рецепторов, активация фосфолипаз, стимуляция самосборки актина и миозина, образование TxA<sub>2</sub> [18]. Значение имеет также фактор активации тромбоцитов (PAF) – фосфолипидный медиатор воспаления, образующийся в результате активации тромбоцитов, индуцирующий клеточную активацию и дозозависимую агрегацию. Рецепторы к PAF связаны с Gq-белком, их стимуляция активирует фосфолипазу C, увеличивая внутриклеточный уровень инозитолтрифосфата и свободного кальция [19]. Его способность вызывать вторую волну агрегации и секрецию реализуется путем активации циклооксигеназного пути синтеза эйкозаноидов с образованием TxA<sub>2</sub> [18].

Секреция и агрегация тромбоцитов, а также образование тромбов из тромбоцитов в решающей степени зависят от повышения концентрации цитозольного Ca<sup>2+</sup> в результате его внутриклеточного высвобождения с последующим депо-управляемым входом Ca<sup>2+</sup> (SOCE) через активированные каналы высвобождения Ca<sup>2+</sup> (CRAC) [20]. Механизм депо-управляемого кальциевого входа заключается в высвобождении ионов кальция из внутриклеточных депо и последующем притоке ионов через плазматическую мембрану [21]. Депо-управляемый кальциевый вход частично достигается за счет порообразующей единицы Orai1 и ее молекулы-регулятора стромального взаимодействия (STIM). Транскрипция Orai1 и STIM1 стимулируется ядерным фактором каппа В (NF-κB). Киназа I, индуцируемая

сывороткой и ГК (SGK1), повышает активность NF- $\kappa$ B в мегакариоцитах и таким образом увеличивает экспрессию Orai1 и SOCE в тромбоцитах. SGK1, являясь мощным регулятором  $Ca^{2+}$ -зависимой сигнализации тромбоцитов и образования тромбов, по-видимому, участвует в регуляции активации тромбоцитов, а также принимает участие в клинических состояниях, связанных с гиперагрегацией тромбоцитов и повышенным риском тромбообразования [20].

Адгезия к поврежденной поверхности, активация, участие в распространении коагуляционного процесса, взаимодействие с другими клетками приводят к формированию тромбов. Важными индукторами тромбоцитарной активности являются коллаген, тромбин, фактор фон Виллебранда [11, 13]. Проникновение SARS-CoV-2 в эндотелиальные клетки вызывает их повреждение, миграцию тромбоцитов в места инфекции. Активация, агрегация, и дегрануляция тромбоцитов, поддержка ими коагуляционного процесса могут ухудшать течение болезни. Состояние гиперкоагуляции сопутствует COVID-19, тромбозы не только развиваются в острую фазу заболевания, но и выступают как постковидный синдром.

Тромбоциты контролируют состояние эндотелия, развиваются из общей клетки-предшественника костно-мозгового происхождения. Среди многочисленных факторов роста в  $\alpha$ -гранулах тромбоцитов присутствует набор медиаторов, предназначенных для влияния на рост эндотелиальных клеток [14, 22].

В месте повреждения сосуда происходит стимуляция коагуляции, что приводит к образованию тромбина в небольших количествах, достаточных для активации тромбоцитов, но не для развития коагуляционного процесса [23]. Активированные тромбином тромбоциты выделяют АДФ, активирующий метаболизм арахидоновой кислоты, сопровождающийся синтезом ТхА2. Аутокринное связывание АДФ и ТхА2 со своими рецепторами способствует процессам активации тромбоцита [10]. Активация тромбоцитов сопровождается также формиро-

ванием прокоагулянтной поверхности, на которой происходят сборка коагуляционных комплексов, усиление свертывания, формирование достаточного количества тромбина для преобразования фибриногена в фибрин [23].

Венозные тромботические осложнения при COVID-19 (тромбоэмболия легочной артерии и тромбоз глубоких вен) могут наблюдаться с частотой до 20–30% в зависимости от степени тяжести состояния пациента [6]. Артериальные тромбозы также нередки у пациентов с COVID-19, в частности, регистрируется инфаркт миокарда: повышение кардиоспецифичного тропонина I обнаруживается у 10% пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2, причем частота выявления повышенного уровня тропонина возрастает по мере состояния тяжести больного [24]. Отмечено, что коронарный тромбоз может возникать даже у пациентов без сердечного анамнеза или сопутствующих заболеваний [25–27].

#### **Механизмы развития тромбоцитопении и гиперактивации тромбоцитов при COVID-19**

Механизмы развития тромбоцитопении при COVID-19 и одновременное повышение активности тромбоцитов усиливают цитокиновый шторм, увеличивают аутоиммунную активность и повреждение легких.

Независимо от природы стимулирующего фактора на ранних этапах активации тромбоцитов наблюдается гиперполяризация мембраны митохондрий, которая сопровождается повышением уровня активных форм кислорода в цитоплазме [28], вызывающих перестройку цитоскелета и изменение клеточной морфологии, что подтверждает роль активных форм кислорода в регуляции процесса активации тромбоцитов [29]. В поздние этапы спустя 24 часа выявлены повышенная экспрессия CD47 (рецептор тромбоспондина), адгезивных молекул, агрегация тромбоцитов, деполяризация митохондрий и экстернализация фосфатидилсерина, который рассматривается в качестве раннего маркера апоптоза. В дальнейшем развитии апоптоза

фосфатидилсерин перемещается с внутренней стороны липидного бислоя на наружную, что приводит к распознаванию апоптотических клеток фагоцитами [30]. Деполяризация мембраны митохондрий служит ключевым этапом активации апоптоза тромбоцитов. Стимулирующее влияние оказывают пероксид водорода, тромбин, коллаген, стрессовые факторы тромбоцитов [31]. Процессы воспаления вызывают в тромбоцитах усиление перекисного окисления липидов вплоть до образования малонового диальдегида [32]. Прогностически неблагоприятным было количество тромбоцитов менее  $100 \times 10^9$ /л; у наиболее тяжелых пациентов их уровень варьировался от  $35$  до  $29 \times 10^9$ /л. Количество тромбоцитов рекомендовано использовать в качестве показателя тяжести заболевания при госпитализации [6].

Предлагается три основных механизма снижения содержания тромбоцитов: старение вследствие потери силовых кислот; апоптоз и разрушение макрофагами; повышенное потребление в растущем тромбе [6]. В качестве альтернативы индуцированная SARS-CoV-2 выработка аутоантител против поверхностных антигенов тромбоцитов может вызывать повышенное разрушение тромбоцитов [33]. У пациентов с COVID-19 гипоксия может способствовать развитию тромбоцитопатии как прямо, так и косвенно. На момент госпитализации 58% пациентам с COVID-19 с тромбоцитопенией требовалась кислородная поддержка по сравнению с 41% пациентов, у которых количество тромбоцитов на момент госпитализации было в нормальных пределах [34].

Обнаружено, что тромбоциты имеют множество рецепторов, обязательных для проникновения вируса. Инфицирование тромбоцитов ведет к их апоптозу. Кроме того, тромбоциты обладают свойствами клеток врожденного иммунитета и проникновение вируса может происходить как часть опосредованного тромбоцитами противовирусного ответа на SARS-CoV-2 [6]. Апоптоз тромбоцитов влечет за собой выделение массы провоспалительных и прокоагулянтных факторов. Еще одним механизмом гиперакти-

вазии тромбоцитов при COVID-19 может быть формирование иммунных комплексов и развитие тромбоцитопении. Аналогичный механизм развития характерен для гепарин-индуцированной, включающей образование комплексов (гепарин – тромбоцитарный фактор 4 – антитело), которые распознают рецептор FcγRIIa на поверхности тромбоцитов, вызывая активацию и клиренс тромбоцитов [35].

### Эффекты глюкокортикоидов

Механизмы развития тромбоцитопении при COVID-19 и одновременное повышение активности тромбоцитов включают цитокиновый шторм, увеличение аутоиммунной активности и повреждение легких. В рамках концепции «цитокинового шторма» уровень провоспалительных медиаторов ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19. ГК блокируют синтез провоспалительных медиаторов, существенно снижая их уровень [36].

Среди используемых в терапии ГК у дексаметазона есть ряд преимуществ по сравнению с гидрокортизоном и преднизолоном: более длительное действие, более высокая противовоспалительная активность (в 30 и 7,5 раз соответственно), меньшая минералокортикоидная активность (в 20 и 16 раз соответственно). ГК уменьшают количество эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов в периферической крови, одновременно увеличивая содержание эритроцитов, ретикулоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов [37].

ГК подавляют воспаление, уменьшая процессы повреждения легких, способны воздействовать на процесс повреждения легких, снижая развитие дыхательной недостаточности и уменьшая риск летального исхода. Основной механизм действия ГК на все свои клетки-мишени, в частности на тромбоциты, заключается в связывании с внутриклеточными рецепторами, регулируемыми трансляцией структурных генов, транскрипцию на рибосомах и синтез специфических для клетки-мишени белков, в т.ч. липокортина. Липокортин угнетает фосфолипазу A<sub>2</sub>, подавляет высвобождение арахидоновой кислоты и синтез эндо-

перекисей, простагландинов, лейкотриенов, способствующих процессам воспаления [38]. Данный механизм действия ГК характеризуется низкой скоростью ввиду необходимости синтеза достаточного количества белков.

Ряд внегеномных эффектов ГК развиваются быстрее и заключаются во взаимодействии с факторами транскрипции и ингибиторными белками. Последние служат регулятором генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов (интерлейкинов-1, -2, -3, -4, -5, фактора некроза опухоли-α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, воспалительного белка макрофагов и др.), а также их рецепторов. Итогом этого взаимодействия становится торможение транскрипции провоспалительных и иммуномодулирующих генов [37].

ГК способны оказывать действие на PAF. Исследование, проведенное еще в 1999 г., указывает, что дексаметазон ингибировал раннее повышение уровня PAF в плазме в зависимости от дозы и времени. Кроме того, он предотвращал и последующие PAF-опосредованные патологические явления, такие как симптомы анафилактического шока, симптомы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и кровоизлияния в мозговое вещество почек. Также дексаметазон значительно ингибировал липополисахарид-индуцированную активацию ядерного фактора κB [39]. Как было изложено выше, от активности NF-κB зависит экспрессия Orα1 и SOCE, а также последующая активация тромбоцитов [19]. Кроме того, известно, что PAF является сильнодействующим эндогенным пирогенным веществом, опосредующим повышение температуры и последующую лихорадку [40]. Подавление влияния данного фактора за счет использования ГК может приводить не только к опосредованной NF-κB гиперактивации тромбоцитов, но и к снижению температуры у пациентов с COVID-19.

ГК, в т.ч. и дексаметазон, широко применялись при схожих с COVID-19 заболеваниями, такими как тяже-

лый грипп, тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный острый респираторный синдром и внебольничная пневмония. Проведен анализ состояния 6425 пациентов из 176 лечебных учреждений Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS), представленных двумя группами. Первая группа пациентов принимала дексаметазон перорально или внутривенно (в дозе 6 мг в сутки однократно) на протяжении до 10 дней. Вторая группа получала стандартную терапию, которая не включала применения ГК [41]. Авторы отмечают, что результаты применения дексаметазона нельзя назвать полностью однозначными. Очевидное улучшение отмечено у пациентов, которые получали лечение на протяжении более чем 7 дней после проявления симптомов, т.е. в то время, когда интерстициальное поражение легких встречается наиболее часто. Среди пациентов, помещенных на ИВЛ, смертность в группе получавших дексаметазон была ниже, чем в группе на стандартной терапии (29,3 против 41,4%). Среди пациентов, получавших оксигенотерапию без ИВЛ, процент смертности составил 23,3% в группе с дексаметазоном и 26,2% в группе на стандартной терапии [41]. Среди пациентов, которые не нуждались в кислородной поддержке, уровень смертности в группе пациентов, получавших дексаметазон, был несколько выше, чем у пациентов на стандартной терапии (17,8 против 14,0%). В группе, в которой наблюдались пациенты с острым респираторным дистресс-синдромом на ИВЛ, наблюдалось снижение смертности на 60-й день на 14% среди получавших терапию дексаметазоном, по сравнению с группой стандартной терапии [42]. Снижение смертности среди пациентов с COVID-19 при применении ГК было продемонстрировано в ряде ретроспективных когортных исследований. В национальных клинических руководствах и рекомендациях экспертных сообществ по лечению COVID-19 включена возможность применения дексаметазона при тяжелых формах течения COVID-19, требующих кислородотерапии [36].

**Заключение**

Действие ГК препятствует увеличению метаболической активности тромбоцитов, характерной для течения заболевания COVID-19. Предотвращение цитокинового шторма введением ГК снижает риски гиперактивации тромбоцитов и сопутствующей тромбоцитопении. Влияние ГК на функциональную активность тромбоцитов выражена как в подавлении высвобождения арахидоновой кислоты, так и в снижении влияния фактора активации тромбоцитов, отвечающего не только за опосредованную NF-κB гиперактивацию тромбоцитов, но и за снижение температуры у пациентов с COVID-19.

**Вклад авторов**

Изможерова Н.В., Попов А.А., Антропова И.П. – концепция обзора, обзор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Кадников Л.И. – концепция обзора, обзор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи, оформление рукописи для публикации.

Лившиц Я.В., Куштыева А.Д., Никонова А.А. – обзор публикаций, сбор материала, анализ и систематизация данных литературы, написание статьи, обсуждение результатов.

Бахтин В.М. – обзор публикаций, критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи.

Шамбатов М.А. – критический пересмотр и редактирование текста, обсуждение результатов, написание статьи.

**Contribution of authors**

Izmozherova N.V., Popov A.A., Antropova I.P. – the review concept, review of publications, critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing the article, approval of

the final version of the manuscript for publication.

Kadnikov L.I. – review concept, review of publications, critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing of the article, preparation of the manuscript for publication.

Livshits Ya.V., Kushtyeva A.D., Nikonova A.A. – review of publications, collection of material, analysis and systematization of literature data, writing an article, discussion of results.

Bakhtin V.M. – review of publications, critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing the article.

Shambatov M.A. – critical revision and editing of the text, discussion of the results, writing the article.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was not sponsored.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352–71. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
2. Гематологические показатели COVID-19 и осложнения со стороны кровеносной системы. URL: [https://euat.ru/covid-19/publications/gematologicheskie\\_pokazateli\\_covid\\_19\\_i\\_oslozhneniya\\_so\\_storony\\_krovenosnoj\\_sistemy](https://euat.ru/covid-19/publications/gematologicheskie_pokazateli_covid_19_i_oslozhneniya_so_storony_krovenosnoj_sistemy) (дата обращения: 24.04.22.). [Hematological parameters of COVID-19 and complications from the cardiovascular system. URL: [https://euat.ru/covid-19/publications/gematologicheskie\\_pokazateli\\_covid\\_19\\_i\\_oslozhneniya\\_so\\_storony\\_krovenosnoj\\_sistemy](https://euat.ru/covid-19/publications/gematologicheskie_pokazateli_covid_19_i_oslozhneniya_so_storony_krovenosnoj_sistemy) (access date: 24.04.22.) (In Russ.)]
3. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–48. Doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
4. Zheng H.Y., Zhang M., Yang C.X. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541–43. Doi: 10.1038/s41423-020-0401-3.
5. Qu R., Ling Y., Zhang Y.H., et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020;92(9):1533–41. Doi: 10.1002/jmv.25767.
6. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2021;15(5):499–514. [Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Bitsadze V.O., et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2021;15(5):499–514. (In Russ.)]. Doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf) (дата обращения: 24.03.2022). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus disease (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9 (26/10/2020). URL: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf?1603788097](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097) (access date: 24.03.2022). (In Russ.)].
8. Ravera S., Panfoli I. Platelet aerobic metabolism: new perspectives. *J Unexplored Med.* 2019;4:7. Doi: 10.20517/2572-8180.2019.06.
9. Terry N., Margolis K.G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:319–42. Doi: 10.1007/164\_2016\_103.
10. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. и др. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология.* 2019;21(1):9–20. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., et al. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of immune reactions. *Meditinskaya immunologiya.* 2019;21(1):9–20. (In Russ.)]. Doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-9-20.
11. Алексеева Л.В., Зайцев В.В., Соловьева Л.П. Физиологические механизмы реализации

- ции гемостатических функций тромбоцитов. Образовательный вестник «Сознание». 2017;19(1):1–6. [Alekseeva L.V., Zaitsev V.V., Solov'eva L.P. Physiological mechanisms of realization of hemostatic functions of platelets. *Obrazovatel'nyi vestnik «Soznanie»*. 2017;19(1):1–6. (In Russ.).]
12. Зайчик А.Ш., Чуриков Л.П. Патофизиология: Механизмы развития болезней и синдромов. СПб., 2002. 508 с. [Zaichik A.Sh., Churikov L.P. *Pathophysiology: Mechanisms of development of diseases and syndromes*. St. Petersburg, 2002. 508 p. (In Russ.).]
  13. Мазуров А.В. Физиология и патология тромбоцитов. М., 2011. 480 с. [Mazurov A.V. *Physiology and pathology of platelets*. Moscow, 2011. 480 p. (In Russ.).]
  14. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 832 с. [Kuznik B.I. *Cellular and molecular mechanisms of hemostasis system regulation in normal and pathogenic conditions*. Chita: Express Publishing House, 2010. 832 p. (In Russ.).]
  15. Jin Y., Yang H., Ji W., et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. Doi: 10.3390/v12040372.
  16. Yang H., Reheman A., Chen P., et al. Fibrinogen and von Willebrand factor-independent platelet aggregation in vitro and in vivo. *J Thromb Haemost*. 2006;4(10):2230–37. Doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02116.x.
  17. Schoeman D., Fielding B.C. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Viral J*. 2019;16(1):69. Doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
  18. Бакунович А.В., Буланова К.Я., Лобанок Л.М. Молекулярные механизмы агрегации тромбоцитов. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2017;4:40–51. [Bakunovich A.V., Bulanova K.Ya., Lobanok L.M. Molecular mechanisms of platelet aggregation. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Ekologiya*. 2017;4:40–51. (In Russ.).]
  19. Li J., Han X., Knauss E.A., et al. GPCRs in thromboinflammation and hemostasis. In *GPCRs: Structure, Function, and Drug Discovery*. Academic Press, 2020. P. 393–414. Doi: 10.1016/B978-0-12-816228-6.00019-2.
  20. Lang F., Münzer P., Gawaz M., et al. Regulation of STIM1/Orai1-dependent Ca<sup>2+</sup> signalling in platelets. *Thromb Haemost*. 2013;110(5):925–30. Doi: 10.1160/TH13-02-0176.
  21. Солнцева Е.И., Рогозин П.Д., Скребицкий В.Г. Метаботропные глутаматные рецепторы первой группы (mGluR1/5) и нейродегенеративные заболевания. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):54–64. [Solntseva E.I., Rogozin P.D., Skrebitskii V.G. Group I metabotropic glutamate receptors (mGluR1/5) and neurodegenerative diseases. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii*. 2019;13(4):54–64. (In Russ.). Doi: 10.25692/ACEN.2019.4.8.
  22. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е. и др. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):785–96. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., et al. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 1. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. *Medsitsinskaya immunologiya*. 2018;20(6):785–96. (In Russ.). Doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.
  23. Sang Y., Roest M., de Laat B., et al. Interplay between platelets and coagulation. *Blood Rev*. 2021;46:100733. Doi: 10.1016/j.blre.2020.100733.
  24. Изможерова Н.В., Попов А.А., Цветков А.И. и др. Острое поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(5):98–104. [Izmozherova N.V., Popov A.A., Tsvetkov A.I., et al. Acute myocardial damage in new coronavirus infection (COVID-19). *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2021;20(5):98–104. (In Russ.). Doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-5-98-104.
  25. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–47. Doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
  26. de Roquetaillade C., Chousterman B.G., Tomasoni D., et al. A Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients. *Int J Cardiol*. 2021;323:281–84. Doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.103.
  27. Tedeschi D., Rizzi A., Biscaglia S., et al. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97(2):272–77. Doi: 10.1002/ccd.29179.
  28. Zhanikov S., Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(1):118–23. Doi: 10.1042/BST20120327.
  29. Caccese D., Pratiob D., Ghiselli A., et al. Superoxide anion and hydroxyl radical release by collagen-induced platelet aggregation-role of arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):485–90.
  30. Плосконос М.В. Экстернализация фосфатидилсерина на поверхность мембран сперматозоидов под действием оксидативного стресса. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(1):156–57. [Ploskonos M.V. Externalization of phosphatidylserine on the membrane surface spermatozoa under the influence of oxidative stress. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal*. 2015;9(1):156–57. (In Russ.).]
  31. Lin K.H., Chang H.C., Lu W.J., et al. Comparison of the relative activities of inducing platelet apoptosis stimulated by various platelet-activating agents. *Platelets*. 2009;20(8):575–81. Doi: 10.3109/09537100903315704.
  32. Козлов Ю.П. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) как основа свободно-радикальных реакций в клетках организма. *Альманах мировой науки*. 2016;(5)2–1:18–20. [Kozlov Yu.P. Lipid Peroxidation (POL) as the basis of free radical reactions in the cells of the body. *Al'manakh mirovoi nauki*. 2016;(5)2–1:18–20. (In Russ.).]
  33. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н. и др. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология*. 2013;8(3):60–8. [Mineeva N.V., Krobintseva I.I., Blinov M.N., et al. Platelet antigens and antibodies. Literature review. *Onkogematologiya*. 2013;8(3):60–8. (In Russ.). Doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-3-60-68.
  34. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A., et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol*. 2020;190(5):e276–e279. Doi: 10.1111/bjh.16950.
  35. Arepally G.M., Padmanabhan A. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Focus on Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(1):141–52. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315445.
  36. Отделенов В.А., Мираев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения дексаметазона у пациентов с COVID-19. *Качественная клиническая практика*. 2020;54:96–8. [Otdelenov V.A., Mirzaev K.B., Sychev D.A. Dexamethasone use in patients with COVID-19. *Kachestvernaya Klinicheskaya Praktika*. 2020;54:96–8. (In Russ.). Doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-96-98.
  37. Борисова Е.О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов. *Лечебное дело*. 2007;3:17–24. [Borisova E.O. Clinical pharmacology of parenteral forms of glucocorticosteroids. *Lechebnoe delo*. 2007;3:17–24. (In Russ.).]
  38. Макарова Е.В., Торикова Л.В., Любавина Н.А.

- Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиции международных и российских рекомендаций). *Медицинский альманах*. 2021;1(66):74–82. [Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. The use of systemic corticosteroids in new coronavirus infection (from the standpoint of international and Russian recommendations). *Meditsinskiy al'manakh*. 2021;1(66):74–82. (In Russ.)].
39. Han S.J., Choi J.H., Ko H.M., et al. Glucocorticoids prevent NF-kappaB activation by inhibiting the early release of platelet-activating factor in response to lipopolysaccharide. *Eur J Immunol*. 1999;29(4):1334–41. Doi: 10.1002/(SICI)1521-4141(199904)29:04<1334::AID-IMMU1334>3.0.CO;2-D.
40. Ivanov A.I., Patel S., Kulchitsky V.A., et al. Platelet-activating factor: a previously unrecognized mediator of fever. *J Physiol*. 2003;553(Pt 1):221–28. Doi: 10.1113/jphysiol.2003.055616.
41. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim W.S., et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. Doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
42. Villar J., Ferrando C., Martinez D., et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267–76. Doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.

Получена / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

Автор для связи: Надежда Владимировна Изможерова, д.м.н., зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет; главный внештатный специалист-клинический фармаколог МЗ Свердловской области, Екатеринбург, Россия; nadezhda\_izm@mail.ru

Corresponding author: Nadezhda V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University; Chief External Expert in Clinical Pharmacology of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Russia; nadezhda\_izm@mail.ru

ORCID:

Изможерова Н.В. (Izmozherova N.V.), <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Попов А.А. (Popov A.A.), <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

Антропова И.П. (Antropova I.P.), <https://orcid.org/0000-0002-9957-2505>

Кадников Л.И. (Kadnikov L.I.), <https://orcid.org/0000-0002-2623-2657>

Лившиц Я.В. (Livshits Ya.V.), <https://orcid.org/0000-0002-9247-1285>

Кущтыева А.Д. (Kushtyeva A.D.), <https://orcid.org/0000-0003-2994-2440>

Никонова А.А. (Nikonova A.A.), <https://orcid.org/0000-0002-9524-3579>

Бахтин В.М. (Bakhtin V.M.), <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

Шамбаров М.А. (Shambatov M.A.), <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>



ПОДПИСКА

# ТЕРАПИЯ

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Журнал включен в перечень изданий рекомендованных ВАК.

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

[www.therapy-journal.ru](http://www.therapy-journal.ru)

Каждому подписчику журнала «Терапия» доступен эксклюзивный контент, представленные в разных формах:

1. Оригинальные исследования.
2. Клинические рекомендации и консенсусы, разработанные при участии РНМОТ, а также оригинальные переводы наиболее важных гайдлайнов мировых научно-медицинских ассоциаций.
3. Клинические случаи, включая истории ведения пациентов с редко встречающимися заболеваниями.
4. Обзоры, посвященные актуальным аспектам диагностики и терапии широко распространенных мультидисциплинарных патологий.
5. Полемически заостренные материалы, приглашающие читателя к обсуждению и осмыслению неоднозначных вопросов практической медицины.

Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия» с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022 год:

Годовая подписка на 10 номеров **2 970 руб. 00 коп.**  
каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Подписка на второе полугодие (5 номеров) **1 650 руб. 00 коп.**

Оформить подписку вы можете на портале [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону 8 (495) 786 25 41 и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку на 2021 год можно в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России». Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).



Приложение

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.16-20>**Сезонный аллергический ринит: современные аспекты диагностики и лечения**

Е.В. Пчеленок, О.Ю. Тарасова, С.Я. Косяков, А.К. Винников

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

**Seasonal allergic rhinitis: modern aspects of diagnosis and treatment**

E.V. Pchelenok, O.Yu. Tarasova, S.Ya. Kosyakov, A.K. Vinnikov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Распространенность аллергического ринита (АР) в России составляет около 24%. Кроме назальных и глазных симптомов пациенты отмечают значительное влияние на работоспособность и качество жизни. Современная диагностика сезонного АР включает проведение кожных проб, определение специфических IgE-антител, выполнение назального провокационного теста с аллергенами и требует участия врача-аллерголога. Фармакотерапия позволяет добиваться контроля симптомов и улучшения качества жизни, ключевая роль отводится интраназальным глюкокортикостероидам.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, интраназальные глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Пчеленок Е.В., Тарасова О.Ю., Косяков С.Я., Винников А.К. Сезонный аллергический ринит: современные аспекты диагностики и лечения. Фарматека. 2022;29(5):16–20. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.16-20

The prevalence of allergic rhinitis (AR) in Russia is about 24%. In addition to nasal and ocular symptoms, patients note a significant impact on performance capability and quality of life. Modern diagnosis of seasonal AR includes skin tests, determination of specific IgE antibodies, nasal provocation test with allergens and requires the participation of an allergist. Pharmacotherapy allows to achieve symptom control and improve the quality of life, the key role is played by intranasal glucocorticosteroids.

**Keywords:** allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, intranasal glucocorticosteroids

**For citations:** Pchelenok E.V., Tarasova O.Yu., Kosyakov S.Ya., Vinnikov A.K. Seasonal allergic rhinitis: modern aspects of diagnosis and treatment. Farmateka. 2022;29(5):16–20. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.16-20

**Введение**

Сезонный аллергический ринит (САР) представляет собой иммунологически опосредованную аллергическую реакцию 1-го типа в результате попадания аллергена, к которому чувствителен пациент, на слизистую оболочку полости носа. САР носит периодический характер, возникает в сезон опыления растений. Основные симптомы: ринорея, затруднение носового дыхания, чихание, зуд в полости носа, реже нарушение обоняния [1]. Описанные выше симптомы приводят к значительному снижению работоспособности и качества жизни пациентов, требуют высоких экономических затрат населения и здравоохранения в целом.

Согласно современной классификации аллергического ринита (АР), по характеру течения выделяют интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 недель в году) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 недель в году) [2].

Главным этиологическим фактором (триггером) служит пыльца ветроопыляемых растений, в связи с чем в литературе можно встретить другие названия САР – поллиноз, или сенная лихорадка [3]. В соответствии с календарем цветения (пыления) растений для средней полосы России выделяют три периода: весенний (апрель–май), связан с пылением деревьев (береза, орешник, ольха и др.), ранний летний (июнь–середина июля), цветение злаковых или луговых трав (овсяница, тимopheevka, мятлик, рожь и др.), поздний летний (осенний, середина июля–сентябрь), цветение сорных: сложноцветных (подсолнечник, полынь, амброзия), крапивных (крапива) и маревых (лебеда) [4].

**Диагностика**

К характерным жалобам пациентов с САР относятся прозрачные, водянистые выделения из носа, заложенность носа, пароксизмальное чихание, зуд в глазах и носу. Постоянный мучительный зуд в носу вынуждает пациентов к характерному движению ладонью в

направлении вверх («аллергический салют») [3]. Также могут присутствовать симптомы аллергического конъюнктивита, такие как покраснение глаз, зуд, слезотечение.

Необходимо выполнение передней риноскопии и эндоскопического исследования полости носа: слизистая оболочка выглядит бледной с синеватым оттенком и отечной. Водянистые выделения могут быть как в полости носа, так и по задней стенке глотки. У некоторых пациентов возможно присутствие полипозных изменений слизистой оболочки полости носа.

Постоянное потирание носа может приводить к образованию горизонтальной складки на стыке кончика носа и переносицы (аллергическая складка), темных кругов под глазами вследствие инфраорбитального венозного застоя, а также двойных складок на нижних веках (симптом Денни–Моргана). У пациентов с АР в 3 раза возрастает риск развития бронхиальной астмы и атопического дерматита – атопический «марш» [5, 6].

Для выявления причинно-значимых аллергенов и определения целесообразности назначения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) рекомендуется проведение кожных проб (prick-тесты – тесты уколом, скарификационные и внутрикожные тесты), определение специфических IgE (иммуноглобулин E)-антител, выполнение назального провокационного теста с аллергенами [3, 7].

На сегодняшний день на рынке представлены различные современные, удобные в использовании тест-системы – панели различных групп аллергенов. Во избежание ложноотрицательных кожных проб антигистаминные препараты, интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов должны быть отменены минимум за 3 дня до проведения тестирования.

### Фармакотерапия сезонного АР

Основная цель фармакотерапии САР – контроль симптомов заболевания у пациента. Согласно международному руководству ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), принципами терапии АР являются элиминационные мероприятия (предотвращение контакта с аллергеном), медикаментозная терапия, АСИТ и обучение пациента (информирование о существующих методах лечения заболевания и правильном использовании препаратов) [4]. Необходим индивидуальный подход и подбор ступенчатой терапии [7, 8].

Наиболее простым и удобным методом оценки степени выраженности клинических симптомов и контроля эффективности лечения на сегодняшний день является визуальная аналоговая шкала (ВАШ) в виде линейки от 0 до 10 баллов (от 0 до 10 см), где 0 – отсутствие симптомов, а 10 – максимально выраженные симптомы. На рис. 1 и 2 представлены алгоритмы для пациентов, ранее не получавших лечение и получавших терапию [4].

Всем пациентам с САР рекомендуется при наличии такой возможности предотвращение или минимизация контакта с триггером: некоторые пациенты с САР, вызванным цветени-

Рис. 1. Пошаговый алгоритм для пациентов, не получавших ранее лечения



Примечание. Если глазные симптомы сохраняются после начала лечения, предполагается добавление препаратов для лечения аллергического конъюнктивита. ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды, АЛТП – антилейкотриеновые препараты. \* рассмотреть использование ИнГКС+азеластин.

Рис. 2. Пошаговый алгоритм для пациентов, получавших лечение ранее



ем амброзии, даже вынуждены переезжать из регионов распространения растения. В 1994 г. М. Джеймс, работая на фабрике по производству косметической продукции, где в воздухе стоя-

ли облака из целлюлозного порошка, заметил, что никто из сотрудников не имел проявлений АР. Сын работника страдал АР, тогда М. Джеймс предложил ему вдохнуть некоторое коли-

чество порошка, после чего симптомы прекратились. С 2009 г. препарат на основе порошка микроцеллюлозы зарегистрирован в России [9].

Фармакотерапия САР включает антигистаминные препараты, ИнГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, моноклональные антитела.

Антигистаминные препараты, блокирующие  $H_1$ -рецепторы и устраняющие эффекты гистамина, играют важную роль в улучшении и поддержании качества жизни пациентов с АР. Среди антигистаминных препаратов наиболее предпочтительны антигистаминные препараты 2-го поколения и их активные метаболиты. Существенными недостатками препаратов 1-го поколения являются их низкая аффинность к рецепторам, короткая продолжительность действия, седативный эффект (сонливость, ощущение сухости слизистых оболочек, нарушение скорости реакции), что обусловлено высоким прохождением через гематоэнцефалический барьер и ингибированием центральных  $H_1$ -гистаминовых рецепторов [3, 4].

В рандомизированном двойном слепом исследовании клинической эффективности биластина (10 или 20 мг), фексофенадина (60 мг 2 раза с интервалом 12 часов) и плацебо, проведенном К. Hashiguchi et al. в 2017 г. с участием 136 пациентов с сенсibilизацией к пыльце японского кедр, выраженность назальных симптомов по общей шкале назальных симптомов в первый день после приема биластина 20 мг была значительно ниже, чем в группе пациентов, принимавших фексофенадин [10].

Азеластин является местным антигистаминным препаратом, для которого характерно быстрое начало терапевтического эффекта (через 15 минут), выпускается в форме глазных капель и спрея для интраназального применения. Также препаратами первой линии являются комбинации ИнГКС и азеластина [11].

ИнГКС – наиболее эффективные препараты 1-й линии для контроля симптомов АР. Они снижают высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов, тем самым уменьшая воспаление слизистой оболочки полости

носа. Наиболее эффективно снижают назальные и глазные симптомы АР при регулярном использовании, т.к. начало действия наступает через 7–12 часов, а максимальный эффект достигается в течение 2 недель [12]. Местные побочные эффекты включают эпистаксис, сухость слизистой оболочки носа, перфорацию носовой перегородки (редко), что чаще всего связано с неправильной техникой использования.

Исследования показали, что из-за меньшей дозы и более низкой биодоступности ИнГКС в отличие от ингаляционных ГКС существует меньший риск неблагоприятных событий, связанных с системной абсорбцией [13].

В исследовании Р.Т. Daley-Yates et al. (2021) проводится анализ фармакологических характеристик, клинической эффективности и безопасности препаратов. Такое физико-химическое свойство, как липофильность, обеспечивает большее сродство к тканям, наиболее липофильные ИнГКС (мометазона фууроат, флутиказона фууроат, флутиказона пропионат) обладают высоким сродством к рецептору и временем удерживания в полости носа по сравнению с гидрофильными молекулами (будесонид) [12, 14, 15].

Е.О. Meltzer et al. исследовали дозовый диапазон флутиказона пропионата и пришли к следующему выводу: все исследуемые дозы значительно уменьшали тяжесть симптомов по сравнению с плацебо; снижение показателей общей оценки симптомов было немного больше при дозе (400 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с меньшей дозой (25 мкг 2 раза в сутки), но разница не была значимой [12, 16].

В целом клинические исследования, сравнивавшие эффективность ИнГКС при лечении симптомов АР у взрослых, не выявили клинически значимых различий между препаратами при использовании в рекомендованных дозах [6, 17, 18].

Системное воздействие препаратов сильно различается, низкие значения связаны с малой дозой, биодоступностью и высоким системным клиренсом [12]. Высокие значения отмечены для будесонида (31%), низкие значе-

ния отмечены для мометазона фууроата (0,46%), флутиказона фууроата (0,50%), флутиказона пропионата (0,51%) [19, 20]. В связи с этим отличается и терапевтический индекс: ИнГКС с высокой аффинностью к рецепторам и низкой системной биодоступностью имеют более высокий терапевтический индекс [12].

Также в исследовании 2021 г. Р.Т. Daley-Yates et al. рассматривался вопрос влияния ИнГКС на темпы роста у детей. Было выявлено, что у препаратов с низкой биодоступностью отсутствует значительное влияние на темп роста (значение потенциала влияния, выраженного в долях, >1, для флутиказона пропионата – 150, мометазона фууроата – 120) [12].

Антагонисты лейкотриеновых препаратов эффективно воздействуют на симптомы заболевания, особенно при сочетании АР с бронхиальной астмой, не только действуя на назальные симптомы, но и уменьшая бронхиальную обструкцию [21].

Перспективным направлением в лечении пациентов с АР является применение моноклональных anti-IgE-антител. Препарат связывается с циркулирующими антителами, предотвращая взаимодействие с рецепторами на эффекторных клетках (тучные клетки, базофилы).

М.В. Kopp et al. (2009) изучали клиническую эффективность терапии АР на пыльцу трав и астмы при применении омализумаба или плацебо в сочетании с АСИТ. Авторы пришли к выводу, согласно которому комбинированное лечение омализумабом и АСИТ значительно уменьшает проявления АР, улучшает контроль симптомов аллергической астмы и качество жизни пациента по сравнению с группой плацебо-АСИТ [11, 22]. АСИТ рекомендована к применению пациентам с подтвержденной IgE-зависимой природой АР/риноконъюнктивита/астмы, неконтролируемыми симптомами заболевания или пациентам, которым требуются высокие дозы препаратов для контроля симптомов, при нежелательных побочных эффектах фармакотерапии или отсутствии приверженности пациента назначенной терапии. При АСИТ происходят

повышение уровня аллерген-специфических IgG-блокирующих антител, снижение выработки аллерген-специфического IgE, снижение реактивности тучных клеток, базофилов и лимфоцитов, выработка супрессорных Т-клеток, а также снижение выработки некоторых лимфокинов [3].

Назначение АСИТ возможно с 5-летнего возраста [23]. Среди методов АСИТ выделяют подкожный (курс инъекций аллергена) и сублингвальный (аллерген в виде капель или таблеток). Доза определяется специалистом, под контролем которого проводится иммунотерапия. Поддерживающую терапию рекомендуется продолжать от 3 до 5 лет для достижения долгосрочного эффекта.

М.А. Calderon et al. (2007) провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов с САР и подтвержденной сенсibilизацией к аллергенам, которым проводилась подкожная АСИТ. Авторы пришли к выводу, согласно которому подкожная АСИТ приводит к значительному снижению и улучшению контроля симптомов САР [24]. Побочными эффектами подкожной АСИТ являются местные реакции (боль в месте инъекции, гиперемиа, отек), в связи с чем может быть рекомендован предварительный прием антигистаминного препарата. Системные реакции – ангионевротический отек, крапивница, анафилаксия встречаются редко.

## Заключение

Современные методы диагностики и лечения позволяют добиваться контроля симптомов САР, значительно улучшать качество жизни пациентов. ИнГКС играют важную роль в терапии заболевания, их клиническая эффективность и безопасность подтверждены в многочисленных исследованиях. Согласно международному руководству ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), к пациентам с САР необходим индивидуальный подход и назначение ступенчатой терапии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F., et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(6):489–511. Doi: 10.1016/j.ana.2017.08.012.
- Emeryk A., Emeryk-Maksymiuk J., Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv Dermatol Allergol.* 2019;XXXVI(3):255–60. Doi: 10.5114/ada.2018.75749.
- Leung A.K., Hon K.L. Seasonal Allergic Rhinitis. *Recent. Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 2008;2(3):175–85. Doi: 10.2174/187221308786241965.
- Хантов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И. и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(1):7–22. [Khanov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I. ARIA 2019: Allergic Rhinitis Care Algorithms in Russia. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal.* 2020;17(1):7–22. (In Russ.)]. Doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001.
- Mahr T.A., Sheth K. Update on allergic rhinitis. *Pediatr Rev.* 2005;26:278–82.
- Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:5781–86.
- Терехова Е.П., Ненасheва Н.М., Осипова Г.Л., Терехов Д.В. Поллиноз: выбор антигистаминного препарата. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(15):34–45. [Terekhova E.P., Nenasheva N.M., Osipova G.L., Terekhov D.V. Hay fever: choice of antihistamine drug. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(15):34–45. (In Russ.)]. Doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-15-34-45.
- Старостина С.В., Толданов А.В. Использование интраназальных кортикостероидов у пациентов с аллергическим ринитом. *Consilium Medicum.* 2021;23(12):950–55. [Starostina S.V., Tolchanov A.V. Use of intranasal corticosteroids in patients with allergic rhinitis. *Consilium Medicum.* 2021;23(12):950–55. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2021.12.201301.
- Себекина О.В., Передкова Е.В., Ненасheва Н.М. Снижение медикаментозной нагрузки при аллергическом рините. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(8):24–30. Doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-8-24-30.
- Hashiguchi K., Wakabayashi K., Togawa M., et al. Therapeutic effect of bilastine in Japanese cedar pollinosis using an artificial exposure chamber (OHIO Chamber). *Allergol Int.* 2017;66(1):123–31. Doi: 10.1016/j.allit.2016.06.009.
- Klimek L., Sperl A., Becker S., et al. Current therapeutic strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(1):83–9. Doi: 10.1080/14656566.2018.1543401.
- Daley-Yates P.T., Larenas-Linnemann D., Bhargava C., et al. Intranasal Corticosteroids: Topical Potency, Systemic Activity and Therapeutic Index. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1093–104. Doi: 10.2147/JAA.5321332.
- Hellgren J., Cervin A., Nordling S., et al. Allergic rhinitis and the common cold – high cost to society. *Allergy.* 2010;65(6):776–83. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02269.x.
- Esmailpour N., Högger P., Rohdewald P. Binding of glucocorticoids to human nasal tissue in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;122(2):151–54. Doi: 10.1159/000024371.
- Baumann D., Bachert C., Högger P. Dissolution in nasal fluid, retention and anti-inflammatory activity of fluticasone furoate in human nasal tissue ex vivo. *Clin. Exp. Allergy.* 2009;39(10):1540–50. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03306.x.
- van Cauwenberge P., Van Hoesel H., Vandebuccke L., et al. Glucocorticosteroids in allergic inflammation; clinical benefits in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and otitis media. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2005;25(3):489–509. Doi: 10.1016/j.jac.2005.05.001.
- Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am J Rhinol.* 2007;21(1):70–9. Doi: 10.2500/ajr.2007.21.2896.
- Nielsen L.P., Mygind N., Dahl R. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: superior relief? *Drugs.* 2001;61(11):1563–79. doi: 10.2165/00003495-200161110-00004.
- Daley-Yates P.T., Kunka R.L., Yin Y., et al. Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(4):265–68. Doi: 10.1007/s00228-004-0763-y.
- Daley-Yates P.T., Baker R.C. Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops and aqueous nasal spray formulations. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(1):103–5. Doi: 10.1046/j.1365-2125.2001.01325.x.
- Lagos J.A., Marshall G.D. Montelukast in the management of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(2):327–32. Doi: 10.2147/term.2007.3.2.327.

22. Kopp M.V., Hamelmann E., Zielen S., et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(2):271–79. Doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x.
23. Smart B.A. The impact of allergic and nonallergic rhinitis on pediatric sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2006;6:221–27. Doi: 10.1007/s11882-006-0038-z.
24. Calderon M.A., Alves B., Jacobson M., et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD001936. Doi: 10.1002/14651858.CD001936.pub2.

Поступила / Received: 06.05.2022  
Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

Автор для связи: Екатерина Витальевна Пчеленок, к.м.н., доцент, кафедра оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия  
Corresponding author: Ekaterina V. Pchelenok, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ORCID:

- Пчеленок Е.В. (E.V. Pchelenok), <https://orcid.org/0000-0003-1021-5403>  
Тарасова О.Ю. (O.Yu. Tarasova), <https://orcid.org/0000-0002-6986-9260>  
Косьяков С.Я. (S.Ya. Kosyakov), <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>  
Винников А.К. (A.K. Vinnikov), <https://orcid.org/0000-0002-2425-2590>

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

Статья должен включать:

- название;
- фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
- аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон).
- резюме и ключевые слова (на русском и английском языках).
- рисунки и таблицы (на усмотрение автора).
- библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: [pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)

Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

**Иллюстрации и подписи к ним.** Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

**Библиография.** Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

Примеры оформления:

Книги

- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.).]
- Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) *Primer on kidney disease*. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

Журналы

- Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. *Врач*. 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapralova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. *Vrach*. 2014;8:66–8. (In Russ.).]
- Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: [pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© А.В. Гуненков, С.Я. Косяков, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.21-25>

## Медикаментозное лечение субъективного ушного шума

А.В. Гуненков, С.Я. Косяков

Кафедра оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

## Medical treatment of subjective tinnitus

A.V. Gunenkov, S.Ya. Kosyakov

Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Ушной шум (УШ) – это ощущение звука, у которого нет очевидного источника. В статье предложен обзор современных представлений о патогенезе субъективного УШ и подходах к лечению пациентов в соответствии с научными данными, российскими и международными клиническими рекомендациями. Рассмотрено медикаментозное лечение, предложенное в отечественных рекомендациях. Однако в мире в настоящее время нет препаратов, эффективность которых была бы доказана, хотя нет оснований исключать появления в будущем эффективных медикаментозных средств, которые были бы весьма востребованы в силу распространенности этого состояния и трудоемкости реабилитации.

**Ключевые слова:** субъективный шум в ушах; тиннитус; лечение шума в ушах

**Для цитирования:** Гуненков А.В., Косяков С.Я. Медикаментозное лечение субъективного ушного шума. Фарматека. 2022;29(5):21–25. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.21-25

Tinnitus is the sensation of sound that has no obvious source. The article presents an overview of current conceptions of the pathogenesis of subjective tinnitus and treatment approaches in accordance with scientific data, Russian and international clinical guidelines. The drug treatment proposed in domestic recommendations is discussed. Though currently there are no worldwide adopted drugs with proven effectiveness, there is no reason to exclude the emergence of effective drugs in the future, which would be in great demand due to the prevalence of this condition and the complexity of rehabilitation.

**Keywords:** subjective tinnitus; tinnitus; tinnitus treatment

**For citations:** Gunenkov A.V., Kosyakov S.Ya. Medical treatment of subjective tinnitus. Farmateka. 2022;29(5):21–25. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.21-25

### Введение

Шум в ушах или голове является достаточно частым явлением, считается, что его испытывают примерно 10–15% населения, хотя значимо он влияет на качество жизни у 1–2% [1, 2]. Он может описываться как писк, звон, свист, гул и т.п.

Ушной шум (УШ) – это ощущение звука, у которого нет очевидного источника. Наиболее точным на сегодняшний день является определение международной группы, объединяющей авторитетных специалистов в этой области: «Ушной шум (тиннитус) – это осознанное ощущение тонального звука или шума, для которого нет идентифицируемого соответствующего внешнего акустического источника и который становится заболеванием (Tinnitus Disorder), когда оказывается связанным с эмоциональным дистрессом, когнитивной дисфункцией и/или возбуждением вегетативной

системы, приводящими к изменениям поведения и функциональным нарушениям». Другими словами, термин «ушной шум» описывает аудиторный или сенсорный компонент, а «Tinnitus Disorder» отражает аудиторный компонент и связанное с ним страдание. В то время как острый УШ может быть вторичным симптомом травмы или заболевания, хронический шум в ушах может расцениваться как самостоятельное заболевание [3].

Принято различать субъективный и объективный шум в ушах. Последний зачастую можно зарегистрировать, а крайне редко его может услышать другой человек. Объективный УШ встречается гораздо реже субъективного. Принято считать, что он мышечной или сосудистой природы.

Субъективный УШ может быть симптомом многочисленных заболеваний как отиатрических (например, острой сенсоневральной тугоухости, неврино-

мы слухового нерва, отосклероза), так и «неушных» (например, может появиться при длительном напряжении мышц шеи или сопровождать патологию височно-нижнечелюстного сустава). Если он является изолированным симптомом (т.е. не входит в симптомокомплекс другого заболевания), то можно формулировать диагноз «шум в ушах (субъективный)» (МКБ-10: класс: Болезни уха и сосцевидного отростка; блок: Другие болезни уха; код: H93.1). Также имеет смысл выносить этот диагноз, если жалобы на мучительный УШ выходят на первый план, например у пациента с хронической сенсоневральной тугоухостью.

В современных мировых представлениях о патогенезе, диагностике и лечении этих пациентов нам представляются ключевыми следующие аспекты:

1. Причины УШ до сих пор в точности неизвестны, однако в мире общепринято, что ведущую роль в его

- возникновении играет повышенная нейронная активность, не связанная с акустической стимуляцией, но интерпретируемая мозгом как звук. Нейрофизиолог Р. Jastreboff в ставших классическими работах предположил, что УШ является результатом восприятия патологической активности, которая не может быть напрямую связанной с внешними стимулами или их комбинацией [4]. Это сбой в процессе обработки слуховой информации, которая начинается в наружных волосковых клетках и заканчивается в высших отделах. В этой модели такой сбой может генерироваться на разных уровнях слуховой системы и провоцировать ошибочную реорганизацию мозга. Разные отделы нервной системы в большей или меньшей степени вовлечены в этот процесс, в т.ч. вегетативная и отвечающая за эмоции лимбическая системы. Процесс образования новых связей пластичен, и он может быть предметом изменений. Эти взгляды составляют основу нейрофизиологической модели УШ, которая в настоящее время весьма популярна в мире.
2. Часто шум сопровождается тугоухостью, например, сенсоневральную. При повреждении волосковых клеток искаженный и уменьшенный в определенном частотном диапазоне входящий сигнал может приводить к подавлению торможения в центральных структурах слухового анализатора, что усиливает спонтанную активность. Эти изменения могут возникать достаточно быстро и, как указано выше, приводить к патологическим взаимодействиям слуховых и неслуховых проводящих путей. В связи с этим можно отметить схожесть патогенеза УШ и фантомных болей [5].
  3. Мучительный шум негативно влияет на когнитивные функции, в частности на способность концентрироваться [6], а также вызывает дистресс [7], усиливает тревожность и усугубляет деменцию [8]. Следовательно, лечение этих пациентов должно быть направлено и на эту сферу.
  4. Разные причины и механизмы возникновения и персистенции шума, а также разная степень влияния на качество жизни определяют разнородность пациентов, обращающихся за помощью. Если УШ является симптомом «основного заболевания», то предполагается лечение этой болезни; если нет или оно неэффективно, то лечение зачастую определяется традициями национальных систем здравоохранения [9] и научных школ.
  5. Невозможность в принципе объективно оценивать результаты лечения пациентов с субъективным УШ является одной из причин сложности определения эффективности разных методов. К другой причине следует отнести чрезвычайную разнородность субъективных критериев оценки результатов [10, 11].

#### Методы реабилитации пациентов с УШ и принципы лечения

В мире общепризнано, что основным методом ведения этих пациентов является реабилитация (когнитивно-поведенческая реабилитация, CBT – cognitive behavioural therapy), метод переобучения (TRT – tinnitus retraining therapy) и др. [9, 12].

Медикаментозное лечение субъективного УШ интересовало специалистов этой области в течение многих десятилетий. Тема остается актуальной, поскольку многие пациенты и врачи, особенно общей практики, неврологи и оториноларингологи, предпочли бы иметь возможность выписывать препарат с предсказуемым эффектом. Хотя клинические рекомендации многих стран (США, Германия, Нидерланды, Дания, Швеция и др.) предлагают врачу отказаться от медикаментозного лечения страдающих УШ, за исключением отдельных групп пациентов (психотропные препараты при бессоннице и сильном влиянии тиннитуса на эмоциональную сферу и карбомазепин для лечения пациентов с сосудисто-нервным конфликтом) [12], то, напротив, методические рекомендации Минздрава РФ и Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов «Шум в ушах» 2014 г.,

размещенные на сайте главного внештатного оториноларинголога Минздрава РФ [13] и Клинические рекомендации «Шум в ушах» (утв. Минздравом РФ) в редакции 2016 г., размещенные на сайте Минздрава РФ [14], формулируют следующий постулат: «Рациональная комплексная терапия – непереносимое условие повышения эффективности лечения пациентов с УШ. Современная фармакотерапия УШ предполагает возможность использования ряда лекарственных препаратов различных групп, разного механизма действия и включает вазоактивные, ноотропные препараты, витамины, антидепрессанты, транквилизаторы и мышечные релаксанты, противосудорожные препараты, анестетики, антигистаминные препараты, сосудорасширяющие, диуретики, гомеопатические средства и др.». В соответствии с этими рекомендациями медикаментозное лечение включает:

1. В первую очередь «препараты, нормализующие кровоснабжение и энергетические процессы в слуховом анализаторе», которые рекомендуются «использовать при ангиогенных кохлеарных нарушениях»: производное барвинка – винпоцетин улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов, оказывает сосудорасширяющее действие [13, 14], а также производное спорыньи – Dihydroergocryptine+Caffeine, входящий в состав препарата альфадигидроэргокриптин. При применении препарата уменьшается агрегация тромбоцитов и эритроцитов, снижается проницаемость сосудистой стенки, улучшаются кровообращение и процессы метаболизма в головном мозге» [13, 14].

Анализируя опыт зарубежных коллег по применению «реологических» препаратов, стоит заметить, что в европейских странах и США они в течение последних десятилетий не используются в силу неубедительности идеи нарушения кровоснабжения слухового анализатора как причины УШ [15] и самое главное – сомнительной эффективности. По этой причине с 2009 г. в Германии компенсация пациентам покупки этой группы препаратов по страховке прекращена [9].



2. Производные *Ginkgo biloba* (в Клинических рекомендациях «*ginkgo biloba*» [13, 14]) – «EGb 761 препарат растительного происхождения, улучшает обменные процессы и реологические свойства крови. Egb 761 эффективен в отношении пациентов с непродолжительным УШ». Вероятно, полученные результаты связаны с легкими стимулирующим и антидепрессивным действиями [13, 14].

Достаточно много статей посвящено этой теме. D. Rejali et al. пришли к выводу, согласно которому экстракт гинкго билобы эффективен не более чем плацебо [16]. Впрочем, на его эффективность указывают С. Morgenstern et al. в работе с неочевидным дизайном [17]. По мнению специалистов, проводивших анализ литературы, гинкго билоба или экстракт гинкго билобы не уменьшает громкость УШ и не улучшает качество жизни пациентов [18].

По данным немецких авторов, экстракт гинкго билобы EGb 761 в дозе 240 мг/сут. в течение 22–24 недель может рассматриваться как поддерживающее лечение для пожилых пациентов, страдающих деменцией и УШ, за счет непрямого действия – уменьшения депрессии и тревожности [19].

Во всяком случае авторы указанных выше работ сходятся во мнении о безопасности этих препаратов. В литературе достаточно пристальное внимание уделялось риску возникновения кровотечений, в т.ч. у пациентов, одновременно принимающих гинкго билобу и ацетилсалициловую кислоту. При анализе показателей гемостаза у пациентов, получавших стандартизированный экстракт листьев *Ginkgo biloba*, не выявлено увеличения риска кровотечения [20, 21].

3. «Рекомендовано назначать при УШ в геронтологической практике следующие препараты: циннаризин, флунаризин... Необходимо учитывать, что на фоне их приема возможно усиление депрессии и прогрессирование паркинсонизма» [13, 14]. Очевидно, что негативный эффект усиления паркинсонизма следует иметь в виду именно в геронтологической практике, а возможное усиление депрессии крайне неблагоприятно как раз для

пациентов, страдающих шумом в ушах.

4. «Рекомендовано при предположительно ишемическом патогенезе назначать триметазидина дигидрохлорид» [13, 14]. Данные литературы, в частности работы турецких авторов, не подтверждают эффективность этого препарата [22].

5. «Рекомендовано назначать при подозрении на повышение внутрилабиринтного давления (первичный или вторичный гидропс) препараты, модулирующие гистаминэргическую передачу – производные гистамина – бетагистин» [14].

При достаточно распространенной практике назначения этого препарата для лечения шума любой природы в литературе нет достоверных данных об эффективности лечения УШ бетагистином [23] и даже уменьшении этого симптома при гидропсе лабиринта. С этим согласуется вывод консенсусной конференции итальянских оториноларингологов и аудиологов по лечению бетагистином болезни Меньера о неэффективности препарата для лечения УШ как симптома этого заболевания [24].

6. Российские клинические рекомендации [13, 14] включают и препараты, назначение которых является прерогативой психиатров: «не рекомендовано назначать нейролептики без согласования с психиатром», «не рекомендовано назначать транквилизаторы длительными курсами без согласования с психиатром», «рекомендовано кратковременное назначение снотворных препаратов (фенобарбитал) для нормализации сна». Зарубежные национальные и международные рекомендации тоже предлагают использовать эти группы препаратов для лечения коморбидных состояний [12].

7. «Рекомендовано назначение комплекса витаминов группы В, традиционно используемого при патологии сенсорной нервной системы» [13, 14]. Следует заметить, что речь идет о локальном предпочтении («традиции»), т.к. при тщательном изучении литературы мы не нашли работ ни по исследованию связи витаминов группы В и УШ (кроме единичных [25]), ни по применению их в зарубежной клинической практике.

Так, в статьях авторитетных исследователей в области фармакотерапии УШ среди назначаемых препаратов в европейских странах в конце прошлого века для лечения пациентов с тиннитусом витамины группы В не упоминаются [8, 14]. Любопытно, что в одной из этих работ первое место занимали препараты гинкго билобы (в другой статье частота назначений не приведена).

В соответствии с указанными отечественными рекомендациями [13, 14] «рациональная комплексная терапия – непереносимое условие повышения эффективности лечения больных УШ». Это положение в настоящее время заставляет доктора на рутинном приеме назначать препарат или комбинацию препаратов. По нашему мнению, надо действовать в соответствии с клиническим опытом специалиста, традициями учреждения, где он работает, и при назначении отдавать предпочтение средству с наименьшими побочными эффектами и показанием к лечению шума в ушах в аннотации и отсутствием такового в побочных эффектах [26].

Реабилитация пациентов включает несколько подходов. Пожалуй, наиболее популярны СВТ и метод TRT [4, 9], который является логическим продолжением нейрофизиологической модели для клиники.

#### **При всем многообразии подходов можно выделить общие составляющие:**

1. Полноценная консультация (возможно, уместнее термин «консультирование»), включающая объяснение пациенту патогенеза этого состояния в доступной форме и снятие негативного эмоционального фона, разъяснение способов перестройки отношения пациента к собственному шуму, избегание тишины и др.
2. Подбор слуховых аппаратов, если шум сочетается со снижением слуха. Этот аспект является принципиальным, и данный подход распространен среди специалистов, занимающихся этими пациентами [12]. Причинами уменьшения УШ при ношении слуховых аппаратов,

вероятно, являются: 1) усиление тихих звуков приводит к размыванию контраста между собственным шумом и окружающими звуками; 2) пациент реже остается в тишине; 3) пациент приходит к пониманию, что снижение слуха, а не УШ, является его основной проблемой общения [27]. Достоверно известно, что слуховые аппараты без полноценной консультации обладают меньшей эффективностью и, наоборот, результат TRT лучше у слухопротезированных пациентов, чем у людей, не пользующихся ими [28].

К недостаткам методов реабилитации относятся трудоемкость, длительный срок до получения эффекта и чтобы мы особо выделили: принци-

пиальная роль человеческого фактора (касается доктора и менталитета пациента). При всех недостатках методы достоверно эффективны [29] и являются на сегодняшний день наиболее распространенным за рубежом способом ведения пациентов, страдающих УШ [30–32].

Российские рекомендации также советуют «при наличии УШ, имеющего ведущее значение в жалобах пациента, проводить реабилитационные мероприятия, включающие поддерживающие курсы лечения у специалистов по профилю основного заболевания, создание благоприятной акустической среды (TRM – Tinnitus Retraining Management), позволяющей избежать полной тишины как провоцирующего фактора» [14].

## Заключение

Отечественные рекомендации по лечению пациентов с УШ требуют назначения медикаментозного лечения. В мире в настоящее время нет препаратов, эффективность которых была бы доказана, хотя нет оснований исключать появления в будущем эффективных медикаментозных средств, которые были бы весьма востребованы в силу распространенности этого состояния, трудоемкости реабилитации и желания некоторых пациентов избавиться от шума «таблеткой».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Axelsson A., Ringdahl A. Tinnitus – a study of its prevalence and characteristics. *Br J Audiol.* 1989;23(1):53–62. Doi: 10.3109/03005368909077819.
2. Hoffman H.J., Reed G.W. Epidemiology of tinnitus. In: J.B. Snow ed: *Tinnitus: Theory and Management*. Hamilton, Ontario: B.C. Decker, Inc. 2004. P. 16–41.
3. De Ridder D., Schlee W., Vanneste S., et al. Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal). *Prog Brain Res.* 2021;260:1–25. Doi: 10.1016/bs.pbr.2020.12.002.
4. Jastreboff P.J. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *J Neuro Sci Res.* 1990;8(4):221–54. Doi: 10.1016/0168-0102(90)90031-9.
5. Ridder D.D., Elgoyhen A.B., Langguth B. Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(4):687–702. Doi: 10.1517/14728210903206975.
6. Neff P., Simões J., Psatha S., et al. The impact of tinnitus distress on cognition. *Sci Rep.* 2021;11(1):2243. Doi: 10.1038/s41598-021-81728-0.
7. Besteher B., Gaser C., Ivančić D., et al. Chronic tinnitus and the limbic system: Reappraising brain structural effects of distress and affective symptoms. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101976. Doi: 10.1016/j.nicl.2019.101976.
8. Salviati M., Bersani F.S., Valeriani G., et al. A brain centred view of psychiatric comorbidity in tinnitus: from otology to hodology. *Neural Plast.* 2014;2014:817852. Doi: 10.1155/2014/817852.
9. Hall D.A., Lázinez M.J., Newman C.W., et al. Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:302. Doi: 10.1186/1472-6963-11-302.
10. Hall D.A., Haider H., Szczepek A.J. Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. *Trials.* 2016;17(1):270. Doi: 10.1186/s13063-016-1399-9.
11. Hall D.A., Hibbert A., Smith H. One Size Does Not Fit All: Developing Common Standards for Outcomes in Early-Phase Clinical Trials of Sound-, Psychology-, and Pharmacology-Based Interventions for Chronic Subjective Tinnitus in Adults. *Trends Hear.* 2019;23. Doi: 10.1177/2331216518824827.
12. Fuller T.E., Haider H.F., Kikidis D., et al. Different Teams, Same Conclusions? A Systematic Review of Existing Clinical Guidelines for the Assessment and Treatment of Tinnitus in Adults. *Front Psychol.* 2017;8:206. Doi: 10.3389/fpsyg.2017.00206.
13. Дайхес Н.А., Зайцева О.В., Карнеева О.В. и др. Шум в ушах. Клинические рекомендации. М. СПб., 2014. 27 с. [Dalkhes N.A., Zaitzeva O.V., Karneeva O.V., et al. Tinnitus Clinical guidelines. M. SPb., 2014. 27 p. (In Russ.).]
14. Клинические рекомендации «Шум в ушах» (утв. Минздравом России). Министерство здравоохранения российской федерации, 2016. [Clinical recommendations «Tinnitus» (approved by the Ministry of Health of Russia). Ministry of Health of the Russian Federation, 2016. (In Russ.). URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-shum-v-ushakh-utv-minzdravom-rossii>
15. Langguth B., Salvi R., Elgoyhen A.B. Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14(4):687–702. Doi: 10.1517/14728210903206975.
16. Rejali D., Sivakumar A., Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;29(3):226–31. Doi: 10.1111/j.1365-2273.2004.00814.x.
17. Morgenstern C., Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2002;40(5):188–97. Doi: 10.5414/cpp40188.
18. Kramer F., Ortigoza Á. Ginkgo biloba for the treatment of tinnitus. *Medwave.* 2018;18(6):e7295. doi: 10.5867/medwave.2018.06.7294. Erratum in: *Medwave.* 2018;18(7):e7337.
19. Brüggemann P., Sória M.G., Brandes-Schramm J., Mazurek B. The Influence of Depression, Anxiety and Cognition on the Treatment Effects of Ginkgo biloba Extract EGb 761® in Patients with Tinnitus and Dementia: A Mediation Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(14):3151. Doi:10.3390/jcm10143151.
20. Путилина М.В., Теплова Н.В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической

- ишемии головного мозга. *Нервные болезни*. 2019;1:10–6. [Putilina M.V., Teplova N.V. Rational Therapeutic Algorithms in Chronic Cerebral Ischemia. *Nervnye bolezni*. 2019;1:10–6. (In Russ.). Doi: 10.24411/2071-5315-2018-12074.
21. Kellermann A.J., Kloft C. Is there a risk of bleeding associated with standardized Ginkgo biloba extract therapy? A systematic review and meta-analysis. *Pharmacother*. 2011;31(5):490–502. Doi: 10.1592/phco.31.5.490.
22. Kumral T.L., Yildirim G., Berkiten G., et al. Efficacy of Trimetazidine Dihydrochloride for Relieving Chronic Tinnitus: A Randomized Double-Blind Study. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9(3):192–97. Doi: 10.21053/ceo.2015.00619.
23. Wegner I., Hall D.A., Smit A., et al. Betahistine for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD013093. Doi: 10.1002/14651858.CD013093.pub2.
24. Casani A.P., Guidetti G., Schoenhuber R.; Consensus Conference Group. Report from a Consensus Conference on the treatment of Ménière's disease with betahistine: rationale, methodology and results. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(5):460–67. Doi: 10.14639/0392-100X-2035.
25. Kim S.H., Kim D., Lee J.M., et al. Review of Pharmacotherapy for Tinnitus. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):779. Doi: 10.3390/healthcare9060779.
26. Гуненков А.В., Косяков С.Я. Ушной шум в практике ЛОР-врача. 2020. 28 с. [Gunenkov A.V., Kosyakov S.Ya. Ear noise in the practice of an ENT doctor. 2020. 28 p. (In Russ.). Doi: 10/36871/uhnoy.shum/01.
27. Sereda M., Hoare D.J., Nicholson R., Smith S., Hall D.A. (2015) Consensus on Hearing Aid Candidature and Fitting for Mild Hearing Loss With and Without Tinnitus – Delphi Review. *Ear Hearing*. 2015;36(4):417–29. Doi: 10.1097/AUD.0000000000000140.
28. Searchfield G.D., Kaur M., Martin W.H. Hearing aids as an adjunct to counseling: tinnitus patients who choose amplification do better than those that don't. *Int J Audiol*. 2010;49(8):574–79. Doi: 10.3109/1499202100377267.
29. Herraiz C., Hernandez F.J., Plaza G., de los Santos G. Long-term clinical trial of tinnitus retraining therapy. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2005;133(5):774–79. Doi: 10.1016/j.otohns.2005.07.006.
30. Hoare D., Gander P., Collins L., et al. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(2):326–34. Doi: 10.1111/j.1365-2753.2010.01566.x.
31. Tamir S.O., Marom T., Shushan S., et al. Tinnitus Perspectives among Israeli Ear, Nose and Throat Physicians: A Nationwide Survey. *J Int Adv Otol*. 2018;14(3):437–42. Doi: 10.5152/iao.2018.5627.
32. McFerran D.J., Stockdale D., Holme R., et al. Why Is There No Cure for Tinnitus? *Front Neurosci*. 2019;13:802. Doi: 10.3389/fnins.2019.00802.
33. Hilton M.P., Zimmermann E.F., Hunt W.T. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD003852. Doi: 10.1002/14651858.CD003852.pub3.
34. Drew S., Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 2001;322(7278):73. Doi: 10.1136/bmj.322.7278.73.

Поступила / Received: 15.04.2022

Принята в печать / Accepted: 13.05.2022

Автор для связи: Александр Викторович Гуненков, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; dralexgun@gmail.com

Corresponding author: Aleksandr V. Gunenkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; dralexgun@gmail.com

ORCID:

А.В. Гуненков (A.V. Gunenkov), <https://orcid.org/0000-0001-8621-1981>

С.Я. Косяков (S.Ya. Kosyakov), <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

**Уровень проадреномедулина и клинические особенности течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное клиническое исследование**А.А. Астаповский<sup>1</sup>, В.Н. Дроздов<sup>1</sup>, Е.В. Ших<sup>1</sup>, Н.Б. Лазарева<sup>1</sup>, Г.Г. Мелконян<sup>2</sup>,  
А.А. Мещеряков<sup>2</sup>, Е.В. Цепкова<sup>3</sup><sup>1</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>2</sup> Госпиталь для ветеранов войн № 3 ДЗМ, Москва, Россия<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 40 ДЗМ, Москва, Россия**Proadrenomedullin levels and clinical features of SARS-CoV-2 coronavirus infection: a prospective clinical study**A.A. Astapovsky<sup>1</sup>, V.N. Drozdov<sup>1</sup>, E.V. Shikh<sup>1</sup>, N.B. Lazareva<sup>1</sup>, G.G. Melkonyan<sup>2</sup>,  
A.A. Meshcheryakov<sup>2</sup>, E.V. Tsepikova<sup>3</sup><sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia<sup>2</sup> Hospital for War Veterans № 3 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia<sup>3</sup> City Clinical Hospital № 40 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Обоснование.** По современным данным, развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД) является одной из ведущих причин, определяющих тяжесть течения и прогноз у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день существует несколько различных биомаркеров, измерение которых можно использовать в клинической практике для оценки ЭД. Одним из таких маркеров является проадреномедулин (про-ADM).

**Цель исследования:** изучить динамику про-ADM у пациентов с инфекцией COVID-19 и определить корреляцию уровня про-ADM с тяжестью состояния, а также с другими клинико-диагностическими показателями.

**Методы.** В проспективное одноцентровое исследование были последовательно включены 140 пациентов старше 18 лет, госпитализированных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция». При поступлении в стационар у всех пациентов помимо стандартных клинико-лабораторных показателей определяли уровень MR-proADM на 1-й и 3-й день госпитализации методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** В зависимости от исхода заболевания все больные, включенные в исследование, были разделены на две группы: выписанные с выздоровлением или улучшением ( $n=110$ ) и умершие во время пребывания в стационаре ( $n=30$ ). Умершие пациенты имели статистически значимо больший возраст – 76 (63–93) лет по сравнению с 66 (62–67) годами ( $p<0,0001$ ), более высокую оценку по шкале NEWS – 5 (3–8) баллов по сравнению с 2 (0–6) баллами ( $p<0,0001$ ), более тяжелую степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) – 3-я (2–4) степень по сравнению с КТ – 1-я (1–3) степень ( $p<0,0001$ ), более продолжительное время госпитализации – 17 (7–35) по сравнению с 6 (3–14) койко-днями ( $p<0,05$ ), а также более высокий уровень про-ADM 1855,2 пмоль/мл (1078,4–2596,5) по сравнению с 270,7 (155,06–427,1) пмоль/мл ( $p<0,0001$ ). Коэффициент корреляции между уровнем про-ADM и степенью поражения легких составил  $rs=0,7$  ( $p<0,0001$ ). Коэффициент корреляции между уровнем про-ADM и оценкой по шкале NEWS составил  $rs=0,6$  ( $p<0,0001$ ).

**Выводы.** Концентрация про-ADM напрямую зависит от тяжести состояния пациента с COVID-19. Высокие значения про-ADM характерны для пациентов с более обширным поражением легочной ткани, а также для пациентов с большим числом баллов по шкале NEWS, что свидетельствует о более тяжелой степени ЭД, которая определяет общий риск и прогноз таких пациентов.

**Ключевые слова:** проадреномедулин, коронавирус, биомаркеры, эндотелиальная дисфункция, COVID-19

**Для цитирования:** Астаповский А.А., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Лазарева Н.Б., Мелконян Г.Г., Мещеряков А.А., Цепкова Е.В. Уровень проадреномедулина и клинические особенности течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2: проспективное клиническое исследование. Фарматека. 2022;29(5):26–31. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.26-31

**Background.** According to current data, the development of endothelial dysfunction (ED) is one of the leading causes that determine the severity of the course and prognosis in patients with COVID-19. To date, there are several different biomarkers can be used in clinical practice to assess ED. One such marker is proadrenomedullin (pro-ADM).

**Objective.** Evaluation of the dynamics of pro-ADM levels in patients with COVID-19 infection and determination of the correlation of pro-ADM level with the severity of the condition, as well as with other clinical diagnostic indicators.

**Methods.** A prospective, single-center study included 140 consecutive patients over 18 years of age hospitalized with a diagnosis of novel coronavirus infection. Upon admission to the hospital, the MR-proADM level was determined on the 1st and 3rd days of hospitalization by enzyme immunoassay in addition to standard clinical and laboratory parameters in all patients.

**Results.** Depending on the outcome of the disease, all patients included in the study were divided into two groups: those discharged with recovery or improvement ( $n=110$ ) and those who died during their stay in the hospital ( $n=30$ ). The deceased patients had a statistically significantly older age – 76 (63–93) years compared to 66 (62–67) years ( $P<0.0001$ ), a higher NEWS score of 5 (3–8) points compared to 2 (0–6)

points ( $P < 0.0001$ ), more severe lung damage according to computed tomography (CT) – grade 3 (2–4) compared to CT – 1 (1–3) grade ( $P < 0.0001$ ), a longer hospital stay of 17 (7–35) versus 6 (3–14) bed days ( $P < 0.05$ ), and a higher pro-ADM level of 1855.2 pmol/mL (1078.4–2596.5) compared to 270.7 (155.06–427.1) pmol/mL ( $P < 0.0001$ ). The correlation coefficient between the pro-ADM level and the severity of lung damage was  $r_s = 0.7$  ( $P < 0.0001$ ). The correlation coefficient between the pro-ADM level and the NEWS score was  $r_s = 0.6$  ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusions.** The pro-ADM level directly depends on the severity of the patient's condition with COVID-19. High pro-ADM levels were characteristic of patients with more extensive lung tissue damage, as well as patients with higher NEWS scores, indicating a more severe ED, which determined the overall risk and prognosis of such patients.

**Keywords:** proadrenomedullin, coronavirus, biomarkers, endothelial dysfunction, COVID-19

**For citations:** Astapovsky A.A., Drozdov V.N., Shikh E.V., Lazareva N.B., Melkonyan G.G., Meshcheryakov A.A., Tsepkova E.V. Proadrenomedullin levels and clinical features of SARS-CoV-2 coronavirus infection: a prospective clinical study. *Farmateka*. 2022;29(5):26–31. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.5.26-31

## Введение

Клинические исследования патогенеза новой коронавирусной инфекции COVID-19 (CoronaVirus Disease, 2019) убедительно доказали, что ведущим звеном патогенеза этого заболевания является системная воспалительная реакция с разнообразным клиническим течением: от легкого самоограничивающегося заболевания дыхательных путей до тяжелой прогрессирующей пневмонии, полиорганной недостаточности и смерти [2]. По данным современной литературы, вирусные элементы совместно с клетками воспаления накапливаются в эндотелиальных клетках, что в конечном счете приводит к развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и к периваскулярному воспалению, которое усиливает повреждение эндотелия, приводит к последующей ишемии внутренних органов с развитием полиорганной недостаточности [3]. Следовательно, развитие тяжелого эндотелиита может быть характерной чертой тяжелого течения COVID-19 [4]. В одном эксперименте было продемонстрировано, что уменьшение активности ангиотензинпревращающего фермента-2 и повышение уровня ангиотензина-II усиливает повреждение эндотелия в сосудах легких, приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, который служит основной причиной тяжелых осложнений и летальности при COVID-19 [5]. Многочисленные статьи свидетельствуют о значимости ЭД в развитии и тяжести COVID-19. Кроме того, в тех же статьях уделяется внимание клинической пользе измерения биомаркеров, отражающих наличие ЭД [6, 7]. По

некоторым доступным исследованиям, у пациентов с COVID-19 наблюдалась связь между маркерами воспаления, коагуляции, ЭД и летальностью [8, 9]. Однако в настоящий момент существует небольшое количество доступных биомаркеров, измерение которых можно использовать в клинической практике для оценки ЭД. Одним из таких маркеров является адреномедуллин.

Адреномедуллин — это многофункциональный пептид, или по-другому гормонин, выделенный японскими учеными К. Kitamura et al. в 1993 г. из феохромоцитомы человека, состоящий из 52 аминокислот, принадлежащих к семейству вазоактивных пептидных гормонов, связанных с геном кальцитонина [10]. Адреномедуллин обладает сильным сосудорасширяющим действием, снижает как системное, так и периферическое сосудистое сопротивление опосредованно через усиление синтеза эндотелиальными клетками оксида азота, повышением концентрации цАМФ и кальция [11]. Кроме того, он поддерживает целостность эндотелия за счет снижения его проницаемости, а при нарушении тканевой микроциркуляции оказывает протективный эффект, препятствуя развитию тканевой гипоксии [12, 13]. Обширное повреждение эндотелия и легких, связанное с инфекцией SARS-CoV-2, вызывает нарушение в системе адреномедулина, особенно при тяжелом течении, что приводит к повышению уровня адреномедулина в плазме крови. Это приводит к усилению внутрисосудистой проницаемости, которая представляет собой первый этап активации каскада воспаления и свертывания крови [14]. Повышение

концентрации адреномедулина в крови свидетельствует о развитии органной недостаточности, что потенциально дает возможность использовать его в качестве раннего маркера с диагностическими и прогностическими целями при различных заболеваниях [15].

Измерить концентрацию адреномедулина в плазме затруднительно вследствие его короткого периода полувыведения (около 22 минут), а также за счет его быстрого разложения специфическими протеазами [16]. Решить данную проблему можно путем измерения среднерегионарного фрагмента молекулы проадреномедулина (про-АДМ). Данная молекула представляет собой более стабильное, чем адреномедуллин, соединение, имеющее более длительный период полувыведения, отщепляющееся от молекулы предшественника в концентрации 1:1 и не подвергающееся разрушению протеазами [17]. Недавнее исследование показало, что измерение уровня про-АДМ позволяет выявлять лиц с повышенным риском летального исхода и стратифицировать пациентов по группам риска и необходимости госпитализации в реанимационное отделение [18].

Беря во внимание тот факт, что эндотелиопатия играет одну из ключевых ролей в патогенезе и исходе лечения COVID-19, а адреномедуллин оказывает протективное действие на эндотелий, изучение динамики его уровня у пациентов с новой коронавирусной инфекцией представляет как научный, так и практический интерес.

**Цель исследования:** изучить динамику уровня про-АДМ у пациентов с инфекцией COVID-19 и определить корре-

ляцию уровня про-АДМ с тяжестью состояния, а также с другими клинико-диагностическими показателями.

### Методы

В проспективное одноцентровое исследование были последовательно включены 140 пациентов старше 18 лет, госпитализированных с диагнозом «новая коронавирусная инфекция» в ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница № 4» ДЗМ в период с июня по сентябрь 2021 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет) в 22.01.2021 и проводился в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Критериями включения в исследование стали подписанное информированное согласие, возраст от 18 лет и старше, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) коронавирусная инфекция, наличие очаговых изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ). Критерии невключения: возраст младше 18 лет, отсутствие подписанного информированного согласия, отрицательный результат ПЦР, наличие бактериальной инфекции, тяжелое состояние пациента на момент поступления. Основной конечной точкой исследования стала смерть пациента, включенного в исследование.

У всех пациентов новая коронавирусная инфекция была подтверждена инструментальными и клинико-диагно-

стическими методами, включая положительный результат исследования мазков на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Лечение проводилось согласно временными методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021)» [19]. При госпитализации для первичной оценки тяжести состояния пациентов использовалась шкала NEWS (National Early Warning Score). [20].

Сбор данных производился из электронных медицинских карт и лабораторных информационных систем. Для пациентов, включенных в исследование, были извлечены демографические показатели, сопутствовавшие заболевания, результаты лабораторных тестов.

Образцы венозной крови для измерения про-АДМ были собраны в пробирки с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) на первые и третьи сутки госпитализации. Полученные образцы центрифугировали в течение 10 минут, а затем плазму замораживали и хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до тестирования. Концентрацию про-АДМ в предварительно размороженных образцах плазмы измеряли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческий набор Human MR pro-ADM (Mid-regional pro-adrenomedullin) ELISA Kit (FineTest®) чувствительностью 0,469 пмоль/мл.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Medcalc®, версия 19.8. Для проверки гипотезы о нормальности распределения использовался критерий Колмогорова–Смирнова. При

нормальном распределении результаты представлялись в виде среднего значения ( $M$ ) и среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ). В отсутствие нормального распределения данные представлены в виде медианы ( $Mo$ ), минимального ( $min$ ) и максимального ( $max$ ) значений. При сравнении данных использован U-тест Манна–Уитни, Пирсона, для парных выборок – тест Уилкоксона. Распределение больных в группах оценивали по  $\chi^2$ -критерию. Для изучения корреляции между явлениями использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения  $p < 0,05$  приняты статистически значимыми.

### Результаты

В зависимости от исхода заболевания все больные, включенные в исследование, были разделены на две группы: выписанные с выздоровлением или улучшением ( $n=110$ ) и умершие во время пребывания в стационаре ( $n=30$ ). Клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*.

Группы статистически значимо не различались по полу, температуре тела, уровню сатурации, ЧСС (частота сердечных сокращений) и ЧДД (частота дыхательных движений). Умершие пациенты имели статистически значимо больший возраст, более высокую оценку по шкале NEWS, более тяжелую степень поражения легких по данным КТ, более продолжительное время госпитализации.

Таким образом, основные клинические различия в группе пациентов с неблагоприятным течением инфекции

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов

| Параметры                                 | Выписаны        | Умерли          | p       |
|---|-----------------|-----------------|---------|
| Число больных, n (%)                      | 110 (78,6)      | 30 (21,4)       | -       |
| Возраст, годы Mo(min; max)                | 66 (35–91)      | 76 (63–93)      | <0,0001 |
| Пол:                                      |                 |                 |         |
| Мужчины                                   | 38              | 10              | 0,9017  |
| Женщины                                   | 72              | 20              |         |
| Койко-день, Mo(min-max)                   | 6 (3–14)        | 17 (7–35)       | <0,05   |
| Степень поражения легких по данным КТ-ОГК |                 |                 |         |
| От 0 до 25% (КТ 1)                        | 56 (50,9%)      | 0 (0%)          | <0,0001 |
| От 25 до 50% (КТ 2)                       | 45 (40,9%)      | 4 (13,3%)       | 0,005   |
| От 50 до 75% (КТ 3)                       | 9 (8,2%)        | 19 (63,3%)      | <0,0001 |
| От 75 % и выше (КТ 4)                     | 0 (0%)          | 7 (23,4%)       | <0,0001 |
| Температура тела, °C, Mo(min; max)        | 38,1(37,8–38,4) | 38,0(37,8–38,2) | >0,05   |
| SpO <sub>2</sub> , % Mo (min-max)         | 93 (82–97)      | 89 (78–93)      | >0,05   |
| ЧДД Mo(min-max)                           | 21 (18–24)      | 22 (20–24)      | >0,05   |
| ЧСС Mo(min-max)                           | 80 (69–100)     | 80 (70–114)     | >0,05   |

Примечание. КТ-ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; SpO<sub>2</sub> – насыщение гемоглобина кислородом.

COVID-19 были степень поражения легких по данным КТ и число баллов по шкале NEWS. Значения уровня про-АДМ, степень поражения легких по КТ-ОГК и число баллов по шкале NEWS в зависимости от исхода заболевания представлены в табл. 2.

В среднем у пациентов с неблагоприятным исходом степень поражения легких по данным КТ была выше 75%, а оценка по шкале NEWS составила 5 баллов, что было статистически значимо выше, чем у больных с благоприятным течением инфекции COVID-19. Уровень про-АДМ был значительно выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом заболевания, он превышал значения в группе больных с благоприятным исходом в 6,85 раза.

Распределение больных по уровню про-АДМ в зависимости от степени поражения легких по данным КТ-ОГК представлена на рис. 1. Отмечалась высокая степень корреляции между уровнем про-АДМ  $r_s=0,7$  (95% доверительный интервал – ДИ: 0,493–0,779;  $p<0,0001$ ). У пациентов с 1-й ст. поражения легких  $M_o$  про-АДМ составила 332,2 пмоль/л против 938,7 у больных со 2-й ст. ( $p<0,05$ ), у больных 3-й ст. он был статически значимо выше 1272,3 пкмоль/л ( $p<0,05$ ), а при 4-й ст. он составил 1456,6 пмоль/л ( $p<0,05$ ). Также при оценке изменения уровня про-АДМ на 3-й день заболевания у больных с 1-й и 2-й ст. поражения легких отмечалось статистически значимое снижение уровня про-АДМ, в то время как у больных с 3-й и 4-й ст. он статистически значимо возрастал (рис. 2).

Также отмечалась связь между оценкой тяжести состояния по шкале NEWS и уровнем про-АДМ. Коэффициент корреляции составил  $r_s=0,6$  (95% ДИ: 0,229–0,626;  $p<0,0001$ ), диаграмма дисперсии представлена на рис. 3. У пациентов с 1–4 числами баллов по NEWS  $M_o$  про-АДМ составила 471,5 пмоль/мл против 1043,8 у пациентов с 5–8 баллами ( $p<0,05$ ).

Рис. 1. Диаграмма дисперсии между уровнем про-АДМ и степенью поражения легких по КТ-ОГК

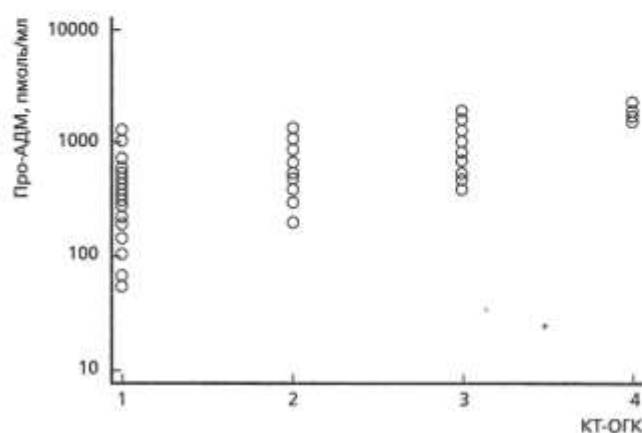
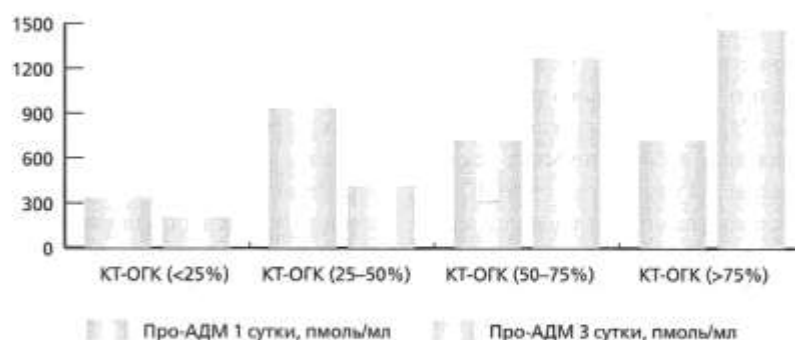


Рис. 2. Динамика уровня про-АДМ в зависимости от степени поражения легких по данным КТ



## Обсуждение

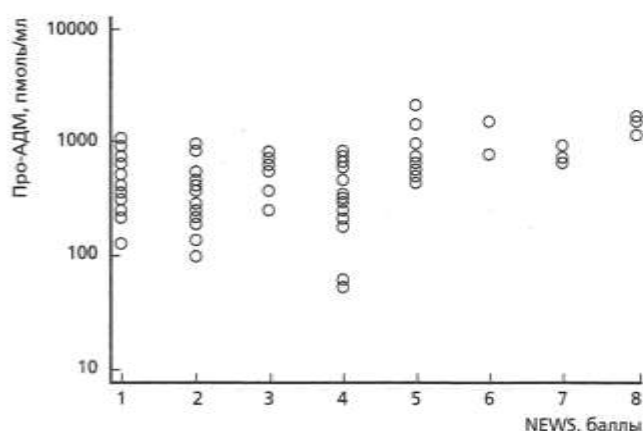
Прямое вирусное повреждение эндотелия и периваскулярное воспаление описаны как важные патогенетические механизмы изменения микроциркуляции и повреждения органов у пациентов с COVID-19. Посмертные исследования выявили наличие поврежденного эндотелия, разрушенные мембраны эндотелиальных клеток и ангиогенез у пациентов, умерших от COVID-19 [21]. Эпидемиологические исследования демонстрируют, что пациенты с COVID-19, у которых забо-

левание протекает в тяжелой в форме и требует госпитализации, чаще всего имеют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность [22]. Все эти заболевания связаны с развитием хронической ЭД, которая ухудшает течение многих заболеваний, в особенности новой коронавирусной инфекции [23]. Поскольку раннее выявление факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, может помочь грамотно и своевремен-

Таблица 2. Медианные значения уровня про-АДМ, степени поражения легких по данным КТ-ОГК, оценки по шкале NEWS в зависимости от исхода заболевания

| Параметры                          | Выписаны (n=110)     | Умерли (n=30)          | p       |
|------------------------------------|----------------------|------------------------|---------|
| КТ-ОГК $M_o$ (min; max)            | 1 (1–3)              | 3 (2–4)                | <0,0001 |
| Про-АДМ, пмоль/мл $M_o$ (min; max) | 270,7 (155,06–427,1) | 1855,2 (1078,4–2596,5) | <0,0001 |
| NEWS $M_o$ (min; max)              | 2 (0–6)              | 5 (3–8)                | <0,0001 |

Рис. 3. Диаграмма дисперсии между уровнем про-АДМ и количеством баллов по шкале NEWS



но организовать надлежащую медицинскую помощь, оценка эндотелиального повреждения путем измерения эндотелиальных биомаркеров, в частности про-АДМ, может помочь улучшить стратификацию таких пациентов [24]. В некоторых исследованиях сообщалось о биохимических доказательствах ЭД у пациентов с COVID-19, но использованные методологии являются громоздкими и неприменимыми для клинической практики в качестве быстрого лабораторного теста [25]. В этом смысле автоматическое измерение уровня про-АДМ как сурrogата активности адреномедуллина, который играет одну из ключевых ролей в снижении сосудистой проницаемости и обеспечивает стабильность и целостность эндотелия, может представлять интерес для ранней диагностики ЭД у пациентов с COVID-19.

Ранее сообщалось и о прогностической ценности про-АДМ при неинфекционных заболеваниях, таких как острая легочная эмболия и инфаркт миокарда [26, 27], а также при инфек-

ционных заболеваниях, включая внебольничную пневмонию и сепсис [28, 29]. Также прогностическая роль про-АДМ была продемонстрирована и при вирусных заболеваниях, а в недавнем консенсусном документе было предложено измерять его для определения прогноза пациентов с COVID-19 [30, 31]. Недавние наблюдательные исследования подтвердили, что высокие значения про-АДМ в значительной степени коррелируют с тяжестью течения заболевания, органной недостаточностью и более худшим прогнозом [32].

Цель нашего исследования состояла в том, чтобы выяснить, насколько значимо коррелирует уровень про-АДМ у пациентов с COVID-19 со степенью тяжести их состояния. Нами обнаружено, что, чем обширнее поражение легочной ткани по данным КТ, а также чем выше балл по шкале NEWS, тем выше концентрация про-АДМ в крови, что согласуется с данными, представленными ранее. Следовательно, повышенная экспрессия и активность про-АДМ отражают реакцию на повреждение и

дисфункцию эндотелия, а вместе с ним и развитие органной недостаточности.

### Заключение

Системное воспаление при инфекции COVID-19 приводит к повышенной экспрессии про-АДМ. Повышение уровня про-АДМ находится в прямой зависимости от тяжести течения, напрямую зависит от клинических проявлений инфекции COVID-19, таких как степень поражения легких и тяжести состояния больного по шкале NEWS.

Уровень про-АДМ отражает степень выраженности ЭД у пациентов с COVID-19, что дает возможность стратифицировать таких пациентов по группам риска и оценивать тяжесть течения болезни.

**Вклад авторов.** А.А. Астаповский, В.Н. Дроздов – концепция и дизайн исследования. А.А. Астаповский, А.А. Мещеряков, Е.В. Цепкова – сбор и обработка материала. В.Н. Дроздов – статистическая обработка данных. А.А. Астаповский – написание текста. Е.В. Ших, Г.Г. Мелконян, Н.Б. Лазарева – редактирование.

**Contribution of authors.** A.A. Astapovsky, V.N. Drozdov – study concept and design. A.A. Astapovsky, A.A. Meshcheryakov, E.V. Tsepikova – collection and processing of material. V.N. Drozdov – statistical analysis. A.A. Astapovsky – writing the text. E.V. Shikh, G.G. Melkonyan, N.B. Lazareva – editing.

**Финансирование.** Авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

**Funding.** The authors claim to finance the study from their own funds.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. Doi: 10.1056/nejmoa2001017.
- Poston L., Patel B., Davis A. Management of Critically Ill Adults With COVID-19. *JAMA.* 2020;323(18):1839–41. Doi: 10.1001/jama.2020.4914.
- Varga Z., Flammer A., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–18. Doi: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5.
- Wilson D., Scheffold J., Baldir J., et al. Adrenomedullin in COVID-19 induced endothelitis. *Critical Care.* 2020; 24(1):411. Doi: 10.1186/s13054-020-03151-7.
- Imai Y., Kuba K., Rao S., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–16. Doi: 10.1038/nature03712.
- Viceli Dalla Sega F., Fortini F., Spadaro S., et al.



- Time course of endothelial dysfunction markers and mortality in COVID-19 patients: A pilot study. *Clin Translat Med.* 2021;11(3):e283. Doi: 10.1002/ctm2.283.
7. Nägele M., Haubner B., Tanner F., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atheroscler.* 2020;314:58–62. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
  8. Qiu P, Zhou Y, Wang F, et al. Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(9):1869–78. Doi: 10.1007/s40520-020-01664-3.
  9. Wu Z., McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA.* 2020;323(13):1239. Doi: 10.1001/jama.2020.2648.
  10. Schönauer R., Els-Heindl S., Beck-Sickingher A. Adrenomedullin - new perspectives of a potent peptide hormone. *J Pept Sci.* 2017;23(7–8):472–85. Doi: 10.1002/psc.2953.
  11. Nakamura M., Yoshida H., Makita S., et al. Potent and Long-Lasting Vasodilatory Effects of Adrenomedullin in Humans. *Circulat.* 1997;95(5):1214–21. Doi: 10.1161/01.cir.95.5.1214.
  12. Voors A., Kremer D., Geven C., et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur. J. Heart Failure.* 2018;21(2):163–71. Doi: 10.1002/ehf.1366.
  13. Temmesfeld-Wollbrück B., Brell B., Dávid I., et al. Adrenomedullin reduces vascular hyperpermeability and improves survival in rat septic shock. *Intens Care Med.* 2007;33(4):703–10. Doi: 10.1007/s00134-007-0561-y.
  14. Pereira J., Azevedo A., Basilio C., et al. Mid-regional proadrenomedullin: An early marker of response in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia? *Revista Portug Pneumol. (English Edition).* 2016;22(6):308–14. Doi: 10.1016/j.rppnen.2016.03.012.
  15. Spoto S., Fogolari M., De Florio L., et al. Procalcitonin and MR-proAdrenomedullin combination in the etiological diagnosis and prognosis of sepsis and septic shock. *Microb Pathogen.* 2019;137:103763. Doi: 10.1016/j.micpath.2019.103763.
  16. Hirayama N., Kitamura K., Imamura T., et al. Secretion and clearance of the mature form of adrenomedullin in humans. *Life Sci.* 1999;64(26):2505–509. Doi: 10.1016/s0024-3205(99)00208-8.
  17. Morgenthaler N., Struck J., Alonso C., Bergmann A. Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay. *Clin. Chemistry.* 2005;51(10):1823–29. Doi: 10.1373/clinchem.2005.051110.
  18. Saeed K., Wilson D., Bloos F., et al. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Critical Care.* 2019;23(1):255. Doi: 10.1186/s13054-019-2329-5.
  19. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 11 от 07.05.2021 [Электронный ресурс]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)», version 11 of 05/07/2021]. (In Russ.). URL: [https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr\\_COVID-19\\_compressed.pdf](https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/872/attach/Bmr_COVID-19_compressed.pdf)
  20. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. Royal College of Physicians. London: RCP
  21. Ackermann M., Verleden S., Kuehnel M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–28. Doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
  22. Zhou Y, Yang Q, Chi J, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;99:47–56. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.
  23. Bernejo-Martin J., Almansa R., Torres A., et al. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):e132–33. Doi: 10.1093/cvr/cvaa140.
  24. Evans P, Rainger G., Mason J., et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–84. Doi: 10.1093/cvr/cvaa230.
  25. Goshua G., Pine A., Meizlish M., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol.* 2020;7(8):e575–82. Doi: 10.1016/s2352-3026(20)30216-7.
  26. Öner Ö., Deveci F., Telo S., MR-proADM and MR-proANP levels in patients with acute pulmonary embolism. *J Med Biochem.* 2020;39(3):328–335. Doi: 10.2478/jomb-2019-0049.
  27. Horiuchi Y, Wettersten N, Maisel A. Response by Horiuchi et al\* to Letter Regarding Article, “Biomarkers Enhance Discrimination and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction”. *Circulation.* 2021;143(8):e252–e253. Doi: 10.1161/circulationaha.120.051634.
  28. Huang D., Angus D., Kellum J., et al. Midregional Proadrenomedullin as a Prognostic Tool in Community-Acquired Pneumonia. *Chest.* 2009;136(3):823–31. Doi: 10.1378/chest.08-1981.
  29. Bernal-Morell E., Garda-Villalba E., Vera M., et al. Usefulness of midregional pro-adrenomedullin as a marker of organ damage and predictor of mortality in patients with sepsis. *J Infect.* 2018;76(3):249–57. Doi: 10.1016/j.jinf.2017.12.003.
  30. Valenzuela Sanchez F, Valenzuela Mendez B., Rodríguez Gutierrez J, et al. Initial levels of mr-proadrenomedullin: a predictor of severity in patients with influenza a virus pneumonia. *Intens. Care Med.* 2015;30(Suppl. 1). Doi: 10.1186/2197-425x-3-s1-a832.
  31. Julián-Jiménez A., García D.E., González Del Castillo J., et al. Key issues in emergency department management of COVID-19: proposals for improving care for patients in Latin America. *Emergencias.* 2021;33:42–58.
  32. Viaggi B., Poole D., Tujjar O., et al. Mid regional pro-adrenomedullin for the prediction of organ failure in infection. Results from a single centre study. *PLOS ONE.* 2018;13(8):e0201491. Doi: 10.1371/journal.pone.0201491.

Поступила / Received: 06.05.2022

Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

**Автор для связи:** Александр Алексеевич Астаповский, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; [al.astapovskii@gmail.com](mailto:al.astapovskii@gmail.com)  
**Corresponding author:** Aleksandr A. Astapovsky, Postgraduate student, Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia; [al.astapovskii@gmail.com](mailto:al.astapovskii@gmail.com)

#### ORCID:

А.А. Астаповский (A.A. Astapovsky), <https://orcid.org/0000-0002-7430-334>

В.Н. Дроздов (V.N. Drozdov), <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Е.В. Ших (E.V. Shikh), <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Н.Б. Лазарева (N.B. Lazareva), <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>

Г.Г. Мелконян (G.G. Melkonyan), <https://orcid.org/0000-0001-7234-4185>

© К.Н. Бганцева, С.Я. Косяков, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.32-35>

## Роль дефицита витамина D в развитии доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения

К.Н. Бганцева, С.Я. Косяков

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

## The role of vitamin D deficiency in the development of benign paroxysmal positional vertigo

K.N. Bgantseva, S.Ya. Kosyakov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Обоснование.** Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является наиболее распространенной патологией периферического отдела вестибулярного анализатора.

**Цель работы:** оценка влияния уровня сывороточного витамина D на возникновение и рецидивирование эпизодов ДППГ.

**Методы.** Был проведен систематический обзор оригинальных медицинских статей на ресурсе PubMed в период с 2010 по 2022 г. включительно, исследовавших взаимосвязь возникновения и рецидивирования ДППГ и уровня витамина D.

**Результаты.** Установлено, что низкий уровень витамина D (<20 нг/мл) повышает риски возникновения идиопатической формы ДППГ в связи с нарушением ионного баланса обмена кальция во внутреннем ухе. Возникающая при данном состоянии дегенерация отолитов приводит к идиопатической форме ДППГ. Снижение уровня сывороточного витамина D <10 нг/мл приводит к рецидивирующему течению заболевания.

**Заключение.** Таким образом, пациентам с установленным диагнозом ДППГ необходимо ввести в алгоритм диагностики и лечения определение уровня сывороточного витамина D и назначение для предотвращения рецидивирования данного состояния витамина D и карбоната кальция.

**Ключевые слова:** доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, витамин D

**Для цитирования:** Бганцева К.Н., Косяков С.Я. Роль дефицита витамина D в развитии доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения. Фарматека. 2022;29(5):32–35. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.32-35

**Background.** Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most common pathology of the peripheral part of the vestibular analyzer.

**Objective.** Assessment of the effect of serum vitamin D levels on the occurrence and recurrence of BPPV episodes.

**Methods.** From 2010 to 2022, a systematic review of original PubMed medical articles investigating the relationship between the onset and recurrence of BPPV and vitamin D levels was conducted.

**Results.** It has been established that a low vitamin D level (<20 ng/ml) increases the risk of idiopathic BPPV due to an imbalance in the calcium metabolism in the inner ear. The degeneration of the otoliths that occurs in this condition leads to the idiopathic form of BPPV. A decrease in serum vitamin D <10 ng/ml leads to a relapsing course of the disease.

**Conclusion.** Thus, patients with an established diagnosis of BPPV should be included in the diagnostic and treatment algorithm for determining the serum vitamin D level and prescribing vitamin D and calcium carbonate to prevent the recurrence of this condition.

**Keywords:** benign paroxysmal positional vertigo, vitamin D

**For citations:** Bgantseva K.N., Kosyakov S.Ya. The role of vitamin D deficiency in the development of benign paroxysmal positional vertigo. Farmateka. 2022;29(5):32–35. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.32-35

### Введение

Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) является наиболее распространенной патологией периферического отдела вестибулярного анализатора. Несмотря на то что эффективность лечения данного заболевания достаточно высокая, пациенты отмечают рецидивы головокружений. В течение 10 лет у 50% имеет место повторение эпизодов ДППГ [1].

Эпизоды системных головокружений возникают при специфическом изменении положения головы. Патофизиологическим механизмом возникновения ДППГ является свободное перемещение дебриса/отолитов в просвете полукружных каналов (каналолитиаз) или их прикрепление к купуле (купуллитиаз). Движение отолита под силой тяжести в полукружном канале способствует ощущению вращения за счет смещения эндолимфы,

как следствие – отклонения купулы.

Общество Barany определило диагностические критерии ДППГ, которые включают повторяющиеся эпизоды позиционного головокружения, возникающие при изменении положения головы с характерным позиционным нистагмом до 1 минуты и его реверсией в вертикальном положении, провоцируемым в каждом позиционном маневре согласно плоскости пораженного полукружного канала [2].

Частые рецидивы и длительное течение ДППГ могут служить причиной физических и психологических нарушений в период приступа, снижающих ежедневную активность и качество жизни пациентов. Также установлено, что у пациентов с ДППГ возрастают риски падений, переломов, гипертензии и деменции [3, 4].

Причины возникновения идиопатической формы ДППГ: возраст, мигрень, болезнь Меньера, инфекционные заболевания, травма, идиопатическая сенсоневральная тугоухость, привычки во время сна, остеопороз и гиповитаминоз витамина D, гипергликемия и диабет, хронические головные боли и боль в шее, патология преддверия и полукружных каналов, нарушения пигментации, дефицит эстрогена, неврологические заболевания (болезнь Паркинсона и рассеянный склероз), аутоиммунные нарушения, воспалительные и ревматологические заболевания, семейные и генетические предикторы. Факторы риска возникновения ДППГ также могут быть фактором рецидивирования данного состояния. Было выявлено, что на частоту рецидивов ДППГ влияют пожилой возраст, травма головы, болезнь Меньера, сосудистые заболевания, остеопороз. Недавние исследования показали, что недостаток витамина D в т.ч. ассоциирован с рецидивирующим течением ДППГ [5].

Оценка факторов риска рецидива данного состояния поможет улучшить качество оказываемой помощи и увеличить период ремиссии.

**Цель работы:** оценка влияния уровня сывороточного витамина D на возникновение и рецидивирование эпизодов ДППГ.

## Методы

Был проведен систематический обзор оригинальных медицинских статей на ресурсе PubMed в период с 2010 по 2022 г. включительно, исследующих взаимосвязь возникновения и рецидивирования ДППГ и уровня витамина D. В поисковом запросе сформировано «benign paroxysmal positional vertigo», «BPPV», «vitamin D». В т.ч. проведен анализ списка литературы к каждому исследованию. В результате сформиро-

ванного поискового запроса получено 83 исследования.

В настоящий обзор вошли данные исследований, в которых проводилась сравнительная оценка данных пациентов с гиповитаминозом витамина D и с его нормальным уровнем; диагноз ДППГ установлен согласно критериям американского сообщества головы и шеи – при наличии в анамнезе эпизодов системного головокружения, специфичного нистагма при проведении пробы Дикса–Холлпайка или Roll-теста.

Критерии включения: ретроспективные или проспективные исследования, наблюдение в которых проводилось более 6 месяцев при оценке рецидивирующей формы ДППГ. Абстракты, клинические случаи и краткие сообщения были исключены, в т.ч. исследования, не опубликованные на английском языке.

## Результаты

Отолиты представляют собой гликопротеиновые тела с преципитатами карбоната кальция, расположенные в маточке и сферическом мешочке. Одной из причин отделения отолинов от нейроэпителия макулы маточки являются дегенеративные изменения. Отолиты могут разрушаться под воздействием препаратов, воспалительных процессов, травмы и наиболее часто при возрастном снижении уровня кальция [6]. Формирование, развитие и дегенерация отолинов напрямую зависят от метаболизма кальция в организме [7]. Органический матрикс белковой составляющей отолинов сообщается с эндолимфой через каналы, которые располагаются на поверхности кристаллов. Их открытие играет важную роль в ионном балансе самих отолинов [8]. Изменение уровня pH эндолимфы и уровня кальция приводит к уменьшению размеров отолинов и их деформации [9]. Ионы кальция и карбоната должны поддерживаться на необходимом уровне в эндолимфе для обеспечения функции отолинов (их должной минерализации). В то же время высокий уровень кальция не должен приводить к кальцификации остальной части лабиринта [10]. Данный баланс достигается эпи-

телиальными кальциевыми каналами внутреннего уха, за регуляцию которых отвечает витамин D через специальные рецепторы. Однако точный механизм регуляции 1,25 дигидроксивитамина D<sub>3</sub> в полукружных каналах пока не установлен [11]. D. Vibert et al. провели исследование на крысах после овариоэктомии с целью оценки ультраструктурных изменений размера и плотности отолинов. Они были увеличены в размере, кроме того, отмечено уменьшение их плотности по сравнению с таковой в контрольной группе. Данные изменения были расценены как следствие остеопороза/остеопении, которые приводили к нарушению метаболизма кальция. Таким образом, могут иметь место два патофизиологических механизма: во-первых, снижение фиксации кальция может приводить к нарушению ремоделирования внутренних структур самих отолинов, во-вторых, повышение концентрации свободного кальция в эндолимфе может запускать снижение возможности смещения отолинов в результате воздействия на электромеханическую передачу сенсорным эпителием [12].

Отолиты удерживаются в маточке и сферическом мешочке за счет белковых волокон. При проведении электронной микроскопии на модели животных установлено, что деминерализация отолинов приводит к ослаблению их взаимосвязи между собой, что способствует отрыву отолинов и их перемещению в просвет полукружных каналов и последующему нарушению баланса – головокружению [13].

Отолин-1 – это специфический вид гликопротеина внутреннего уха, формирующий отолиты. Благодаря возможности прохождения через барьер лабиринт/кровь он может быть определен в периферической крови и быть использован как биомаркер пациентов с ДППГ, свидетельствующий о дегенерации отолинов [14]. Высокий уровень отолина-1 (>300 пг/мл) может отличать пациентов с ДППГ от контрольной группы [15].

Первой линией терапии ДППГ являются репозиционные маневры. Проведение серии поворотов головы пациента позволяет отолитам проходить через весь канал от купулы и

достигать преддверия с разрешением ротаторного головокружения [16]. Наиболее успешными маневрами являются Epley и Semont при патологии заднего полукружного канала [17], барбекю-маневр и Gufoni при геотропном нистагме и поражении горизонтального полукружного канала [18], встряхивание головы и маневр Gufoni при апогеотропном нистагме и поражении горизонтального полукружного канала [19]. Маневр Yasovino при поражении переднего полукружного канала [20]. Позиционные маневры приводят к разрешению головокружения в 80% случаев при однократном выполнении и в 92% случаев при курсе маневров [21].

Несмотря на достаточно большую успешность маневров, ДППГ может рецидивировать [22]. Было высказано предположение, согласно которому уровень витамина D и метаболизм кальция играют роль в патогенезе ДППГ. Исследователями из Кореи произведена оценка остеопении, остеопороза и снижения уровня сывороточного витамина D в рамках одной эндемичной зоны у пациентов с ДППГ. Установлено статистически достоверное снижение уровня сывороточного витамина D у пациентов с ДППГ [23, 24]. Подобные результаты также получили K. Sarsithithum et al. В то же время исследователи не выявили статистической разницы в уровне сывороточного витамина D между пациентами с впервые выявленным и рецидивирующим ДППГ ( $21,9 \pm 4,9$  и  $21,0 \pm 5,9$  нг/мл соответственно) [25]. Была установлена ассоциация между возникновением приступов идиопатической формы ДППГ с остеопорозом и дефицитом витамина D, сопровождавшихся низким уровнем кальция. Так, например, T. Yamanaka et al. установили, что уровень рецидивирования ДППГ был выше у пациентов с остеопорозом (56,3 против 16,1% соответственно) [26].

По данным проспективного исследования H.S. Talaat et al. с исполь-

зованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и определением минеральной плотности костной ткани в т.ч. определяли уровень сывороточного 25-гидроксивитамина D. В контрольной группе был установлен статистически достоверный более высокий уровень 25-гидроксивитамина D, чем в исследуемой группе ( $p < 0,05$ ). Была установлена ассоциация между низким уровнем витамина D и возникновением ДППГ. При более низком уровне витамина D имело место рецидивирующее течение заболевания [27].

G.I. Rhim et al. провели исследование по оценке рецидивирования ДППГ среди 232 пациентов. У 41 (17,7%) пациента установлено рецидивирование заболевания. По данным исследования, в группе с рецидивированием ДППГ установлен уровень витамина D 13,64 нг/мл, в группе с отсутствием рецидивов – 16,63 нг/мл. Разница была статистически значимой [28]. При оценке тяжести симптомов и частоты рецидивирования у пациентов со снижением уровня сывороточного 25-гидроксивитамина D и нормальным уровнем выявлено, что у пациентов с более низким уровнем витамина D отмечается большая продолжительность заболевания, меньшая успешность репозиционных маневров и высокий риск рецидивирования [29, 30].

В Корею проведено рандомизированное контролируемое исследование оценки взаимосвязи рецидивов ДППГ с уровнем витамина D и кальция среди 1050 пациентов. Пациентам исследуемой группы поддерживали уровень сывороточного витамина D  $> 20$  нг/мл, пациентам со снижением уровня назначали по 400 МЕ витамина D и 500 мг кальция дважды в сутки. Симптомы ДППГ возвращались в 0,83 раза ежегодно в исследуемой группе против 1,10 в контрольной ( $p < 0,001$ ) [31]. На основании данных исследования необходимо проводить оценку уровня

витамина D и назначать терапию препаратами кальция и витамина D (800 МЕ витамина D и 1000 мг карбоната кальция в сутки).

Было установлено, что уровень 25-гидроксивитамина D необходимо определять у пациентов с ДППГ и назначать витамин D пациентам при необходимости. Данная терапия снижает риски рецидивирования и тяжесть заболевания. В исследовании, оценивававшем идиопатическую форму ДППГ заднего полукружного канала, уровень 25-гидроксивитамина D составлял менее 10 нг/мл. Все пациенты получали терапию препаратами витамина D с последующей оценкой уровня 25-гидроксивитамина D через 3 месяца. Через 3 месяца пациенты были разделены на 2 группы: 1-я состояла из 28 пациентов с уровнем 25-гидроксивитамина D  $> 10$  нг/мл, 2-я была представлена 65 пациентами с уровнем 25-гидроксивитамина D  $< 10$  нг/мл. Наблюдение за группами продолжалось 18 месяцев. В 1-й группе рецидив произошел у 4 (14%) пациентов, во 2-й – у 28 (43%) [32]. Таким образом, определение уровня витамина D патогенетически обосновано, но требует дальнейших исследований для оценки эффективности терапии препаратами витамина D пациентов с рецидивирующим течением ДППГ.

## Заключение

Пациентам с установленным диагнозом ДППГ, особенно при рецидивирующем течении, необходимо оценивать сывороточный уровень витамина D для определения показаний к назначению препаратов кальция и витамина D, что приводит к уменьшению частоты рецидивирования данного состояния и улучшения качества жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brandt T., Huppert D., Hecht J., et al. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6–17 years) of 125 patients. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(2):160–63. doi: 10.1080/00016480500280140.
2. von Brevem M., Bertholon P., Brandt T., et al. Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2015;25(3–4):105–17. doi:10.3233/VES-150553.

3. Liao W.L., Chang T.P., Chen H.J., Kao C.H. Benign paroxysmal positional vertigo is associated with an increased risk of fracture: a population-based cohort study. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2015;45(5):406–12. doi:10.2519/jospt.2015.5707.
4. Lo M.H., Lin C.L., Chuang E., et al. Association of dementia in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Neurol Scand.* 2017;135(2):197–203. doi: 10.1111/ane.12581.
5. Jeong S.H., Kim J.S., Shin J.W., et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol.* 2013;260(3):832–38.
6. Vibert D., Sans A., Kompis M., et al. Ultrastructural changes in otoconia of osteoporotic rats. *Audiol Neurootol.* 2008;13(5):293–301.
7. Jeong S.H., Kim J.S. Impaired calcium metabolism in benign paroxysmal positional vertigo: a topical review. *J Neurol Phys Ther.* 2019;43(Suppl. 2):S37–41. doi:10.1097/NPT.0000000000000273.
8. Thalmann R., Ignatova E., Kachar B., et al. Development and maintenance of otoconia: biochemical considerations. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;942:162–78.
9. Walther L.E., Blodow A., Buder J., Kniep R. Principles of calcite dissolution in human and artificial otoconia. *PLoS One.* 2014;9(7):e102516. doi: 10.1371/journal.pone.0102516.
10. Yamauchi D., Raveendran N.N., Pondugula S.R., et al. Vitamin D upregulates expression of EcaC1 mRNA in semicircular canal. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;331(4):1353–57.
11. Yamauchi D., Nakaya K., Raveendran N.N., et al. Expression of epithelial calcium transport system in rat cochlea and vestibular labyrinth. *BMC Physiol.* 2010;10:1–12.
12. Yamauchi D., Nakaya K., Raveendran N.N., et al. Expression of epithelial calcium transport system in rat cochlea and vestibular labyrinth. *BMC Physiol.* 2010;10:1–12.
13. Hughes I., Thalmann I., Thalmann R., Ornitz D. Mixing model systems: using zebrafish and mouse inner ear mutants and other organ systems to unravel the mystery of otoconial development. *Brain Res.* 2006;1091(1):58–74. doi: 10.1016/j.brainres.2006.01.074.
14. Chen J., Zhang S., Cui K., Liu C. Risk factors for benign paroxysmal positional vertigo recurrence: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2020. doi: 10.1007/s00415-020-10175-0.
15. Yang H., Gu H., Sun W., et al. Estradiol deficiency is a risk factor for idiopathic benign paroxysmal positional vertigo in postmenopausal female patients. *Laryngoscope.* 2018;128(4):948–53. <https://doi.org/10.1002/lary.26628>
16. Wolf J.S., Boyev K.P., Manokay B.J., Mattox D.E. Success of the modified epley maneuver in treating benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope.* 1999;109(6):900–3. doi: 10.1097/00005537-199906000-00011.
17. Oh S.Y., Kim J.S., Choi K.D., et al. Switch to Semont maneuver is no better than repetition of Epley maneuver in treating refractory BPPV. *J Neurol.* 2017;264(9):1892–98. doi: 10.1007/s00415-017-8580-2.
18. Kim J.S., Oh S.Y., Lee S.H., et al. Randomized clinical trial for geotropic/horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurol.* 2012;79(7):700–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182648b8b.
19. Kim J.S., Oh S.Y., Lee S.H., et al. Randomized clinical trial for apogeotropic horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. *Neurol.* 2012;78(3):159–66. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823fcd26.
20. Yacovino D.A., Hain T.C., Gualtieri E. New therapeutic maneuver for anterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol.* 2009;256(11):1851–55. doi: 10.1007/s00415-0-009-5208-1.
21. Gordon C.R., Gadoth N. Repeated vs single physical maneuver in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Neurol Scand.* 2004;110(3):166–69. doi: 10.1111/j.1600-0404.2004.00296.x
22. Nunez R.A., Cass S.P., Furman J.M. Short- and long-term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Neck Surg.* 2000;122(5):647–52. doi: 10.1067/mfn.2000.105185.
23. Jeong S.-H., Kim J.-S., Shin J.W., et al. Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol.* 2013;260(3):832–38. doi: 10.1007/s00415-012-6712-2.
24. Yu S., Liu F., Cheng Z., Wang Q. Association between osteoporosis and benign paroxysmal positional vertigo: a systematic review. *BMC Neurol.* 2014;14(1):110. doi: 10.1186/1471-2377-14-110.
25. Sarsithithum K., Wisupagan T., Kiathanabumrung S., Jariengprasert C. The Association Between Serum Vitamin D Levels and Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Ear Nose Throat J.* 2021;1455613211008561. doi: 10.1177/01455613211008561.
26. Yamanaka T., Shiota S., Sawai Y., et al. Osteoporosis as a risk factor for the recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope.* 2013;123:2813–67.
27. Talaat H.S., Abuhaded G., Talaat A.S., Abdelaal M.S. Low bone mineral density and vitamin D deficiency in patients with benign positional paroxysmal vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(9):2249–53. doi: 10.1007/s00405-014-3175-3.
28. Rhim G.I. Serum vitamin D and recurrent benign paroxysmal positional vertigo. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2016;1(6):150–53. doi: 10.1002/liv.2.35.
29. ang Y.S., Kang M.K. Relationship between bone mineral density and clinical features in women with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol.* 2009;30:95–100.
30. Kahraman S.S., Ozcan O., Arli C., et al. Calcium homeostasis during attack and remission in patients with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol.* 2016;37:1388–92.
31. Jeong S.H., Kim J.S., Kim H.J., et al. Prevention of benign paroxysmal positional vertigo with vitamin D supplementation: A randomized trial. *Neurol.* 2020;95(9):e11117–25. doi: 10.1212/WNL.00000000000010343.
32. Talaat H.S., Kabel A.M., Khalil L.H., et al. Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(3):237–41. doi: 10.1016/j.anl.2015.08.009.

Получила / Received: 06.05.2022

Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

**Автор для связи:** Ксения Николаевна Бгантсева, старший лаборант, кафедра оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; bgantseva\_kn@mail.ru

**Corresponding author:** Ksenia N. Bgantseva, Senior Laboratory Assistant, Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; bgantseva\_kn@mail.ru

#### ORCID:

К.Н. Бгантсева (K.N. Bgantseva), <https://orcid.org/0000-0003-3248-2983>

С.Я. Косяков (S.Ya. Kosyakov), <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

**Респираторные заболевания у детей: возможности коррекции перекисного гомеостаза**А.М. Капралова<sup>1</sup>, Х.М. Вахитов<sup>1</sup>, А.А. Капралов<sup>3</sup>, Н.К. Романова<sup>4</sup>, И.Х. Валеева<sup>2</sup>,  
Л.Б. Ганиева<sup>2</sup>, Т.Р. Сафиуллин<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия<sup>2</sup> Детская республиканская клиническая больница, Казань, Россия<sup>3</sup> Клиника медицинского университета, Казань, Россия<sup>4</sup> Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия**Respiratory diseases in children: possibilities for correcting peroxide homeostasis**A.M. Kapralova<sup>1</sup>, Kh.M. Vakhitov<sup>1</sup>, A.A. Kapralov<sup>3</sup>, N.K. Romanova<sup>4</sup>, I.Kh. Valeeva<sup>2</sup>,  
L.B. Ganieva<sup>2</sup>, T.R. Safiullin<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russia<sup>2</sup> Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia<sup>3</sup> Clinic of the Medical University, Kazan, Russia<sup>4</sup> Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

**Обоснование.** В статье отражены современные представления о течении процессов липопероксидации при бронхитах у детей. Большое внимание уделено таким маркерам перекисного гомеостаза, как малоновый диальдегид (МДА) и антиокислительная активность (АОА). Обобщен опыт использования естественных метаболитов цикла Кребса с целью коррекции перекисного гомеостаза. Приведены данные собственных исследований по использованию биологически активных добавок на основе солей янтарной и фумаровой кислот в качестве антиоксидантов в комплексной терапии респираторной патологии у детей.

**Цель исследования:** выявить особенности динамики уровня МДА и АОА у детей с бронхитом в результате воздействия различных линий терапии.

**Методы.** Обследованы 52 ребенка в возрасте от 7 до 14 лет, проходивших стационарное лечение в Клинике Медицинского университета г. Казани, которые были разделены на две группы. В первой группе – 29 детей, получавших традиционную схему терапии. Вторую составили 23 ребенка, лечение которых было дополнено приемом фумарата калия.

**Результаты.** Показано, что в острый период заболевания развиваются процессы дизадаптации, характеризующиеся значительным снижением уровня АОА и повышением показателей МДА. Отмечено, что к моменту клинического выздоровления достоверной нормализации уровня данных показателей на фоне традиционной терапии не наступило. При включении в комплекс мероприятий в качестве антиоксиданта фумарата калия удалось значительно снизить уровень МДА и повысить показатели АОА.

**Выводы.** При использовании фумарата калия отмечена хорошая клиническая переносимость, побочные и аллергические реакции не выявлены. Авторы обосновывают возможность использования фумарата калия у детей с бронхитом в качестве средства, нормализующего перекисный гомеостаз. Включение в комплекс патогенетической коррекции бронхитической патологии у детей средств с антиоксидантными свойствами позволит, по мнению авторов, оптимизировать тактику ведения пациентов с данной патологией как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения.

**Ключевые слова:** бронхит, антиокислительная активность, малоновый диальдегид, фумаровая кислота

**Для цитирования:** Капралова А.М., Вахитов Х.М., Капралов А.А., Романова Н.К., Валеева И.Х., Ганиева Л.Б., Сафиуллин Т.Р. Респираторные заболевания у детей: возможности коррекции перекисного гомеостаза. Фарматека. 2022;29(5):36–40. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.36-40

**Background.** The article reflects modern ideas about the course of lipid peroxidation processes in bronchitis in children. Much attention is paid to such markers of peroxide homeostasis as malondialdehyde (MDA) and antioxidant activity (AOA). The experience of using natural metabolites of the Krebs cycle to correct peroxide homeostasis is summarized. The data of authors' own research on the use of dietary supplements based on salts of succinic and fumaric acids as antioxidants in the complex therapy of respiratory pathology in children are presented.

**Objective.** Identification of the features of the dynamics of the MDA and AOA levels in children with bronchitis as a result of various lines of therapy.

**Methods.** The study involved 52 children aged 7 to 14 years who underwent inpatient treatment at the Clinic of the Kazan Medical University. Children were divided into two groups. First group included 29 children who received the traditional regimen of therapy. The second group consisted of 23 children whose treatment was supplemented with potassium fumarate.

**Results.** It has been shown that in the acute period of the disease, disadaptation processes characterized by a significant decrease in the AOA level and an increase in MDA level are developing. It was noted that by the time of clinical recovery, there was no significant

normalization of the level of these indicators against the background of traditional therapy. The inclusion of potassium fumarate as an antioxidant in the complex therapy managed to significantly reduce the MDA level and increase the AOA level.

**Conclusion.** Potassium fumarate was well tolerated without side and allergic reactions. The authors substantiate the possibility of using potassium fumarate in children with bronchitis for normalizing peroxide homeostasis. The inclusion of agents with antioxidant properties in the complex of pathogenetic correction of bronchopulmonary pathology in children, according to the authors, will optimize the tactics of managing patients with this pathology both at the outpatient and inpatient stages of treatment.

**Keywords:** bronchitis, antioxidant activity, malondialdehyde, fumaric acid

**For citations:** Kapralova A.M., Vakhitov Kh.M., Kapralov A.A., Romanova N.K., Valeeva I.Kh., Ganieva L.B., Safiullin T.R. Respiratory diseases in children: possibilities for correcting peroxide homeostasis. *Farmateka*. 2022;29(1):36–40. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.5.36-40

## Введение

В настоящее время болезни органов дыхания у детей занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости [1]. Большое значение при бронхолегочной патологии принадлежит изучению не только этиологических, но и целого каскада патогенетических механизмов, посредством которых реализуются эффекты воспалительного процесса.

В качестве одного из основных факторов в патогенезе бронхолегочных заболеваний обсуждается активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2, 3]. По мнению некоторых авторов, в формировании и прогрессировании патологического процесса при бронхолегочной патологии немаловажная роль принадлежит избыточному количеству различных соединений, накопленных в результате усиления процесса ПОЛ [3]. У здоровых лиц окислительно-восстановительные процессы являются важной частью любого звена метаболизма и необходимы как для пополнения энергетических потребностей, так и для доставки и утилизации кислорода в тканях. ПОЛ влияет на проницаемость мембран для ионов, изменяет активность ряда мембраносвязанных ферментов, благодаря процессам ПОЛ состав клеточных мембран постоянно обновляется [3–5].

При ряде патологических состояний ПОЛ активируется, что ведет к нарушению структуры мембран и токсическому действию на клетки и ткани различных органов [3]. Образование и накопление этих соединений в биологических мембранах в основном и способствуют значительному изменению и даже нарушению функции последних. При этом ввиду высокой биоло-

гической активности наибольшее значение имеют альдегиды и диальдегиды. Особый интерес представляют тиобарбитуровые активные соединения (ТБК-активные), в частности малоновый диальдегид (МДА) как конечный продукт процессов ПОЛ, обладающий высокой токсичностью в отношении мембран клеток [3, 6].

В неповрежденных тканях процессу ПОЛ противостоит мощная система антирадикальной защиты, которая обеспечивается энзиматическими и неферментативными антиоксидантами механизмами, выполняющими функции как обрыва цепи реакций свободно-радикального окисления, так и создания с их участием более компактной мембранной структуры, уменьшающей доступ кислорода к липидам [7]. При различных патологических состояниях активация ПОЛ связана с подавлением антиоксидантной защиты, т.к. она является составной частью системы, ингибирующей воспаление [3, 8]. Исчерпание антиоксидантного потенциала под воздействием интенсивных и длительных стрессовых реакций может приводить к выраженной окислительной деструкции со стороны различных органов и систем. Таким образом, вышеприведенные данные свидетельствуют о высокой значимости ПОЛ в каскаде патогенетических механизмов формирования и течения бронхолегочного процесса.

В настоящее время в нормализации метаболизма клеток и энергетики организма приоритетная роль отводится продуктам окисления. Использование различных субстратов клеточного дыхания при активизации функционального состояния и резистентности организма при ряде заболеваний поло-

жило начало т.н. метаболической коррекции [9].

Массивная лекарственная нагрузка при бронхолегочной патологии приводит к изменению реактивности организма и ослаблению процессов, способствующих формированию полноценного иммунного ответа, как общего, так и местного [10]. В связи с этим важно отметить, что применение продуктов природного происхождения не создает дополнительной фармакологической нагрузки на организм больного ребенка [11, 12]. Это обусловило поиск новых видов лекарственных препаратов для нормализации метаболических процессов, которые, с одной стороны, были бы безопасны для организма, с другой – имели бы хорошую биодоступность [13]. Всем вышеуказанным требованиям удовлетворяют естественные метаболиты цикла Кребса, в частности соединения фумаровой (фумараты) и янтарной (сукцинаты) кислот [14]. Наши исследования в этом направлении показали, что достаточно высокую метаболическую активность эти препараты проявляют именно при патологии органов дыхания. Обеспечивая энергообмен на клеточном уровне, они служат основным энергоносителем живого организма. Мощность системы энергопродукции, использующей янтарную и в меньшей степени фумаровую кислоты, в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма. За счет этого обеспечивается широкий диапазон неспецифического лечебного действия соединений янтарной и фумаровой кислот, а также их солей, в основе которого лежит влияние на процессы тканевого метаболизма: клеточное дыхание, ионный транспорт,

Таблица Уровень МДА и суммарной антиокислительной активности детей сравниваемых групп

| Параметры     | До применения лекарственных средств (n=52) | После приема традиционного лечения (n=29) | После применения фумарата калия (n=23) | Здоровые дети (n=17) |
|---------------|--|---|--|----------------------|
| МДА, мкмоль/л | 4,87±0,17                                  | 4,04±0,13                                 | 3,91±0,12                              | 2,35±0,21            |
| АОА, %        | 9,19±0,41                                  | 3,88±0,51                                 | 4,61±0,06                              | 11,39±0,89           |

Примечание.  $p > 0,05$  при сравнении в динамике.

синтез белков [14, 15]. Существенным преимуществом фумарата является тот факт, что он утилизируется при тяжелой гипоксии с накоплением энергетических субстратов в клетке, в то время как лактат и ацетат на это неспособны.

В связи с этим целью настоящей работы стало изучение влияния фумаровой кислоты на показатели липопероксидации при бронхите у детей.

### Методы

Работа выполнена на базе педиатрического отделения Клиники медицинского университета (КМУ) г. Казани. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ.

Всего наблюдались 52 ребенка с различными вариантами острого бронхита в возрасте от 7 до 14 лет (средний возраст составил 9,1 плюс-минус 1,2 года), проходивших стационарное лечение в КМУ. Пациенты были разделены на две группы. В первую вошли 29 детей, получавших традиционную схему терапии. Вторую группу составили 23 ребенка, лечение которых было дополнено приемом фумарата калия в качестве антиоксиданта. Обследованные группы по половозрастному составу были идентичными.

Всем больным проводились общепринятые клинико-инструментальные методы исследования, включившие сбор анамнестических данных по медицинским историям развития детей (форма № 26), выписки из медицинской карты стационарного больного (форма 0031/у), оценку соматического статуса, исследование общего анализа крови (при поступлении и на момент клинического выздоровления). Инструментальные методы диагностики включили рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, по показаниям ультразвуковое исследование сердца, почек, гепато-

билиарной системы. Наблюдавшимся детям проводилось исследование функции внешнего дыхания на аппарате АД-02М с последующей компьютерной обработкой полученных результатов. Дети, находившиеся на этапе стационарного лечения, ежедневно осматривались врачом-педиатром с регистрацией результатов осмотра в истории болезни ребенка, а также в специально составленной нами индивидуальной карте больного. При необходимости ребенок консультировался специалистами: ЛОР-врачом, кардиологом, неврологом, аллергологом, пульмонологом.

Для реализации поставленных задач наряду с общепринятым обследованием при данной патологии пациентам проводились следующие специальные исследования: активность ПОЛ оценивалась по уровню МДА, для определения антиоксидантной активности регистрировалась суммарная антиоксидантная активность сыворотки крови (АОА). Полученные результаты собственных исследований приведены в таблице.

### Результаты

Полученные данные показали, что минимальные значения уровня МДА и максимальные значения АОА отмечены у здоровых детей. Это, на наш взгляд, отражает стабильность перекисного гомеостаза в физиологических условиях. В острый период течения бронхита, напротив, выявлено повышение уровня МДА до максимальных показателей и резкое понижение АОА, что свидетельствует о развитии окислительного стресса и дисбаланса в системе «прооксиданты–антиоксиданты» в сторону преобладания первых. К моменту клинического выздоровления отмечена тенденция к стабилизации липопероксидации, что нашло отражение в умеренном снижении уровня МДА до 4,04±0,13 мкмоль/л

( $p > 0,05$ ) (см. таблицу) и повышение АОА до 3,88±0,51% ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу). Выявленные изменения определили необходимость поиска возможных путей коррекции перекисного гомеостаза. Нами предложено введение в комплекс лечебных мероприятий в качестве антиоксиданта фумарата калия, синтезированного в Центре разработки эластомеров Казанского государственного технологического университета; в 2001 г. он получил статус пищевой добавки на основании экспертизы, проведенной в головном испытательном центре пищевой продукции при ГУНИИ питания РАН. При этом отмечено, что технология его производства позволяет достигать уникальной в мире степени очистки от солей тяжелых металлов (0,9999...) [16]. Мы учитывали, что усвоению фумаровой кислоты способствуют другие органические кислоты (яблочная, лимонная, аскорбиновая), поэтому суточная доза давалась в один прием в обеденное время с третьим блюдом. Фумарат калия применялся в чистом виде без наполнителей, доза препарата варьировалась в зависимости от возраста и составляла для детей 7–12 лет 80 мг/сут, 12–14 лет – 100 мг/сут. Контрольные исследования в группе детей, получавших фумарат калия, показали, что уровень МДА достоверно снизился по сравнению с исходным и составил 3,91±0,12 мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), в то же время наблюдалось значимое повышение АОА – до 4,61±0,06% ( $p < 0,05$ ) (см. таблицу).

### Обсуждение

Таким образом, введение в комплекс лечебных мероприятий фумарата калия позволило добиться стабилизации свободно-радикальных процессов, что не было достигнуто при использовании стандартной терапии. Следует отметить хорошую переносимость вышеуказанного препарата



и отсутствие аллергических проявлений при положительном клиническом эффекте. Современная технология их изготовления отечественными производителями обеспечивает низкую себестоимость и доступность для населения в отличие от других препаратов метаболического ряда.

## Выводы

Научно доказана эффективность использования солей fumarовой кислоты в качестве метаболическо-

го корректора в комплексе лечебных мероприятий у детей с бронхитами. В качестве средства оптимизации лечения детей с бронхитом рекомендуемая доза fumarата калия составила 5 мг/кг/сут. Использование fumarата калия позволит достоверно стабилизировать такое важное звено патогенеза респираторных заболеваний, как активация ПОЛ, что особенно важно в детском возрасте в силу физиологической незрелости компенсаторных механизмов данного процесса. Опыт

использования естественных метаболитов цикла Кребса в терапии респираторных заболеваний представляет несомненный интерес в аспекте поиска новых средств, имеющих перспективы широкого клинического применения в педиатрии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Майорова Е.К. Заболеваемость как важнейший показатель здоровья. Педиатр. 2013;1(4):92–4. [Mayorova E.K. Incidence as the most important indicator of health. *Pediatr.* 2013;1(4):92–4. (In Russ.).]
2. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М. и др. Состояние системы липопероксидации у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(5):135–9. [Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov Kh.M., et al. The condition of the lipoperoxidation system in premature newborns after perinatal hypoxia. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018;63(5):135–39. (In Russ.).]
3. Вахитов Х.М. Мембранные и метаболические механизмы в патогенезе заболевания органов дыхания у детей. Казань, 2018. С. 23–8. [Vakhitov Kh.M. Membrane and metabolic mechanisms in the pathogenesis of respiratory diseases in children. *Kazan*, 2018. P. 23–8. (In Russ.).]
4. Егоров Е.А., Алексеев В.Н. Патогенез и лечение первичной открытоугольной глаукомы. М., 2017. 224 с. [Egorov E.A., Alekseev V.N. Pathogenesis and treatment of primary open-angle glaucoma. М., 2017. С. 224 p. (In Russ.).]
5. Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М., Капралова А.М. и др. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции. Вятский медицинский вестник. 2019;4(64):92–6. [Loskutova E.V., Vakhitov Kh.M., Kapralova A.M., et al. Lipid peroxidation processes in various pathological conditions and opportunities for their adjustment. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2019;4(64):92–6. (In Russ.).] Doi 10.24411/2220-7880-2019-10044.
6. Орзиев С.Х., Карабаев Х.Э., Саатов Т.С. Изменения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гнойно-воспалительных заболеваниях среднего уха. Вестник оториноларингологии. 2014;3:39–40. [Orziev S.Kh., Karabaev Kh.E., Saatov T.S. The alteration of the parameters of lipid peroxidation and the antioxidative system in the children presenting with pyo-inflammatory diseases of the middle ear. *Vestnik otorinolaringologii.* 2014;3:39–40. (In Russ.).]
7. Лоскутова Е.В., Воронцова И.А., Вахитов Х.М., Сафиуллин Т.Р. Роль дестабилизации процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в патогенезе гипоксии у недоношенных новорожденных. Казанский медицинский журнал. 2017;98(5):803–8. Doi: 10.17750/KMJ2017-803. [Loskutova E.V., Vorontsova I.A., Vakhitov Kh.M., Safiullin T.R. Role of lipid peroxidation and antioxidant defense destabilization in the pathogenesis of hypoxia in premature infants. *Kazanskii meditsinskii zhurnal.* 2017;98(5):803–8. (In Russ.).]
8. Надеин К.А. Антиоксидантная система защиты при хроническом воспалении соединительной ткани у коров. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2012;10(3):53–4. [Nadein K.A. Antioxidant protection system during chronic inflammation of the connective tissue in cows. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2012;10(3):53–4. (In Russ.).]
9. Емельянов В.В. Биохимия. Екатеринбург: учебное пособие; 2016. С. 132. [Emelyanov V.V. Biochemistry. Ekaterinburg: textbook, 2016. 132 p. (In Russ.).]
10. Погодина С.В., Алексанянц Г.Д. Проблемы возрастных изменений адаптационных процессов у высококвалифицированных спортсменов. Прикладная спортивная наука. 2017;2(6):52–8. [Pogodina S.V., Aleksanyants G.D. Problems of adaptive processes' age-related changes of high qualified sportsmen. *Prikladnaya sportivnaya nauka.* 2017;2(6):52–8. (In Russ.).]
11. Ильенко Л.И., Гаращенко Т.И., Холодова И.Н. и др. Часто болеющий ребенок. Клинико-экспериментальное и экономическое обоснование новых технологий профилактических и восстановительных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях: Учебно-методическое пособие. РГМУ. 2008. [Ilyenko L.I., Garashchenko T.I., Kholodova I.N., et al. Often a sick child. Clinical, experimental and economic feasibility of new technologies for preventive and rehabilitation measures in an outpatient setting: A training manual. RGMU. 2008. (In Russ.).]
12. Холодова И.Н., Сырьева Т.Н. Натуральные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей. Вести от Протека. 2013;1:36–7. [Kholodova I.N., Syryeva T.N. Natural preparations for the treatment of acute respiratory viral infections and influenza in children. *Vesti ot Proteka.* 2013;1:36–7. (In Russ.).]
13. Алексеев К.В., Тихонова Н.В., Блынская Е.В. и др. Технология повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ. Вестник новых медицинских технологий. 2012;10(4):43–7. [Alekseev K.V., Tikhonova N.V., Blynskaya E.V., et al. Technology for increasing the biological and pharmaceutical availability of drugs. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2012;10(4):43–7. (In Russ.).]
14. Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А. и др. Препараты янтарной и fumarовой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016;3:17–30. [Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Khananashvili Ya.A., et al. Succinic and fumaric acid drugs for

prevention and treatment of various diseases. Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii. 2016;3:17–30. (In Russ.).

15. Исаев В.А., Симоненко С.В. Функциональные пищевые продукты и проектирование их физиологического воздействия на организм человека. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016;10(1):42–9. [Isaev V.A.,

Simonenko S.V. Functional foodstuff and design their physiological impact on the human body. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016;10(1):42–9. (In Russ.).

16. Результаты токсиколого-гигиенической экспертизы фумаровой кислоты E297 от 11.11.2015. Протокол №1638. ФГБУ «Федеральный центр токсикологии, ради-

ационной и биологической безопасности». Аккредитованный испытательный центр. [The results of the toxicological and hygienic examination of fumaric acid E297 dated 11/11/2015. Protocol No. 1638. FSBI «Federal Center for Toxicology, Radiation and Biological Safety». Accredited testing center. (In Russ.).

Поступила / Received: 17.12.2021

Принята в печать / Accepted: 21.01.2022

Автор для связи: Аделя Маратовна Капралова, врач-педиатр, соискатель кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия; Loya.adelya@yandex.ru

Corresponding author: Adelya M. Kapralova, pediatrician, applicant for the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University, Kazan, Russia; Loya.adelya@yandex.ru

#### ORCID:

А.М. Капралова (Kapralova A.M.), <https://orcid.org/0000-0002-3837-00101>

Х.М. Вахитов (Vakhitov Kh.M.), <https://orcid.org/0000-0001-9339-23543>

А.А. Капралов (Kapralov A.A.), <https://orcid.org/0000-0002-8175-3025>

Н.К. Романова (Romanova N.K.), <https://orcid.org/0000-0002-6334-2257>

И.Х. Валеева (Valeeva I.Kh.), <https://orcid.org/0000-0002-1818-32344>

Т.Р. Сафиуллин (Safullin T.R.), <https://orcid.org/0000-0001-6355-8421>

ПОДПИСКА

## МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

**Уважаемые читатели!**  
Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

www.bionika-media.ru

Стоимость  
подписки на 2022 год:

1 200

рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону: **8(495) 786-25-41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



МЕДИЦИНСКИЙ  
ВЕСТНИК

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

16) Реклама

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© А.А. Гаврилова, Р.А. Бонцевич, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.41-45>

## Анализ и оптимизация подходов к лечению внебольничной пневмонии в реальной клинической практике

А.А. Гаврилова<sup>1, 2</sup>, Р.А. Бонцевич<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ «БелГУ»), Белгород, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр «Клиника на Маросейке», Москва, Россия

<sup>3</sup> Медицинский центр «Азбука Здоровья», Белгород, Россия

<sup>4</sup> Клиника «Любимый доктор», Белгород, Россия

## Analysis and optimization of approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in real clinical practice

A.A. Gavrilova<sup>1, 2</sup>, R.A. Bontsevich<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

<sup>2</sup> Medical Center "Clinic on Maroseyka", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Medical Center "Azbuka Zdorovya", Belgorod, Russia

<sup>4</sup> Clinic "Lyubimy Doktor", Belgorod, Russia

**Обоснование.** Инфекции нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония (ВП) занимает лидирующее место, являются третьей по значимости причиной смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярным заболеваниям, а в странах с низким уровнем доходов – первое место.

**Цель исследования:** оценить качество фармакотерапии ВП в реальной амбулаторной практике и эффективность проводимых методов ее оптимизации.

**Методы.** За 2017–2020 гг. в одной из поликлиник Белгорода было отобрано и последовательно проанализировано 242 протокола, содержащих основную информацию о пациентах, обратившихся за помощью к врачу-терапевту для лечения нетяжелой ВП в рамках амбулаторно-поликлинической помощи. Проведено сравнение схем терапии с требованиями клинических рекомендаций по ключевым индикаторам. По выявленным типовым нарушениям были проведены различные информационно-образовательные и корректирующие мероприятия, разработана и внедрена в клиническую практику программа поддержки принятия врачебных решений «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП, для врачей первичного звена.

**Результаты.** Медиана первичного показателя уровня полноты ответа (СПО) врачей составила 0,525, или 52,5% правильных ответов (Q1–Q3: 0,5–0,65). Проведенный анализ структуры назначений показал, что лишь 75 (30,9%) пациентов получали лечение и диагностические обследования, соответствовавшие клиническим рекомендациям, 167 (69,1%) – не соответствовавшие в той или иной мере. После проведения мероприятий по оптимизации ведения пациентов с ВП повторная медиана уровня СПО выросла до 0,643 (64,3% верных ответов; Q1–Q3: 0,44–0,74); установлено статистически значимое снижение частоты нерациональных назначений в лечении ВП – с 70,7 до 31,6% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Следует считать целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований для выяснения предпочтений врачей при выборе фармакотерапии ВП, выявления факторов, связанных с нерациональным назначением антибактериальных препаратов.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, фармакотерапия, клинические рекомендации, фармакоэпидемиология

**Для цитирования:** Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А. Анализ и оптимизация подходов к лечению внебольничной пневмонии в реальной клинической практике. Фарматека. 2022;29(5):41–45. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.41-45

**Background.** Lower respiratory tract infections, among which community-acquired pneumonia (CAP) occupies a leading position, are the third leading cause of death in the world, behind only coronary artery disease and cerebrovascular disease, and in low-income countries – the first cause.

**Objective.** Evaluation of the quality of CAP pharmacotherapy in real outpatient practice and the effectiveness of the methods of its optimization.

**Methods.** For the period 2017–2020 in one of the outpatient clinics in Belgorod, 242 protocols containing basic information on patients with non-severe CAP who were treated by general practitioner in outpatient settings were selected and analyzed consequently. Therapy regimens were compared with the requirements of clinical guidelines for key indicators. Based on the identified typical errors, various informational, educational and corrective measures were carried out, a program to support medical decision-making «Community-acquired pneumonia in adults in outpatient practice» which optimizes the choice of starting CAP antibiotic therapy for primary care physicians was developed and implemented in clinical practice.

**Results.** The median primary response rate (PRR) of physicians was 0.525 or 52.5% of correct answers (Q1–Q3: 0.5–0.65). The analysis of the structure of prescriptions showed that only 75 patients (30.9%) received treatment and diagnostic examinations that corre-

sponded to clinical recommendations, and in 167 (69.1%) it did not correspond to one degree or another. After the implementation of measures to optimize the management of patients with CAP, the repeated median PRR increased to 0.643 (64.3% of correct answers; Q1–Q3: 0.44–0.74); a statistically significant decrease in the frequency of irrational prescriptions in the treatment of CAP was found – from 70.7 to 31.6% ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion.** Pharmacoepidemiological studies to clarify the preferences of doctors in choosing pharmacotherapy for CAP, to identify factors associated with the irrational prescription of antibacterial drugs should be considered advisable.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, pharmacotherapy, clinical guidelines, pharmacoepidemiology

**For citations:** Gavrilova A.A., Bontsevich R.A. Analysis and optimization of approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in real clinical practice. *Farmateka*. 2022;29(5):41–45. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.5.41-45

## Введение

Инфекции нижних дыхательных путей, среди которых внебольничная пневмония (ВП) занимает лидирующее место, являются третьей по значимости причиной смертности в мире, уступая только ишемической болезни сердца и цереброваскулярным заболеваниям, а в странах с низким уровнем доходов – первое место [1, 2].

В Европе заболеваемость ВП – 1,07–1,2 случая на 1000 человек в год, выше у мужчин. Ежегодно в США регистрируется 5,6 млн пациентов с ВП, из которых госпитализируются 1,1 млн, 10 тыс. из этих пациентов умрут во время госпитализации, а один из трех взрослых умрет в течение года после госпитализации с пневмонией. Согласно статистическому отчету о состоянии смертности в Южной Африке, грипп и ВП вместе заняли шестое место среди основных причин смерти в 2015 г. [3]. В России ВП ежегодно заболевают более 2 млн человек, что составляет 3,86 на 1000 случаев заболеваний. К группе наиболее высокого риска относят лиц моложе 5 лет и старше 75 лет [4]. Смертность от ВП составляет 5%, но среди пациентов, требующих госпитализации, доходит до 21,9%, среди пожилых – 46% [5, 11].

Существенны и экономические потери, ассоциированные с ведением больных ВП: ежегодные затраты в США составляют около 20 млрд долларов, среди которых значительная часть приходится на пациентов с ВП, требующих госпитализации [6, 12].

Вопросами диагностики и рациональной фармакотерапии ВП занимаются все ведущие медицинские сообщества [7, 11]: Американское общество по инфекционным заболеваниям

(IDSA) и Американское торакальное общество (ATS), Японское респираторное общество, Российское респираторное общество и др. В связи с высокой распространенностью данной патологии, удручающими цифрами смертельного исхода, с возникающей резистентностью микроорганизмов к действию антибактериальных препаратов вопрос об актуальности исследований в данной области отпадает. В рамках оптимизации ведения пациентов с ВП исследуют вопрос компетентности практикующих врачей в фармакотерапии данного заболевания, ведь проведение фармакоэпидемиологических исследований позволяет выявлять основные ошибки фармакотерапии ВП среди врачей терапевтического профиля, повышать качество оказания медицинской помощи и оптимизировать тактику ведения больных ВП путем повышения приверженности врачей к следованию клинических рекомендаций [8].

## Методы

В ходе второго этапа исследования KNOCAP (полное авторское название проекта «The assessment of students' and physicians' knowledge of community-acquired pneumonia basics») за 2017–2020 гг. в одной из поликлиник Белгорода было отобрано и проанализировано 242 протокола, содержащих основную информацию о пациентах, обратившихся за помощью к врачу-терапевту для лечения нетяжелой ВП в рамках амбулаторно-поликлинической помощи [12].

В вышеуказанных протоколах обследования зафиксированы необходимые данные, позволяющие в полной мере ретроспективно оценивать состоя-

ние больного, а именно пол, возраст, основные жалобы, анамнез заболевания (сроки его начала, проведенные ранее диагностические исследования до настоящего обращения и их результаты, лечебные мероприятия), наличие сопутствующей патологии и/или перенесенных инфекций, аллергических реакций; указаны информация о семейном и эпидемиологическом анамнезах, объективные данные больного (описаны лечащим врачом, согласно принятым нормам оформления истории болезни), в качестве итога сформулирован основной диагноз, план предстоящего обследования и лечения.

Протоколы осмотра отбирались путем сплошного просмотра врачебных историй болезни в базе данных поликлиники в соответствии с критериями включения:

1. Наличие подтвержденного заключительного диагноза ВП в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти 10 пересмотра (МКБ-10), кодирующейся в рубриках J13–J16 и J18.
2. Амбулаторное лечение в соответствии со шкалой CURB-65/CRB-65, оценивающей риск неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП [8].

Критерии исключения из исследования: пациенты с ВП, требующие госпитализации по шкале CURB-65/CRB-65 (нарушение сознания, азот мочевины крови  $>7$  ммоль/л (при наличии), частота дыхательных движений  $>30$ /мин, уровень артериального давления: систолическое  $<90$  или диастолическое  $<60$  мм рт. ст., возраст  $>65$  лет, отсутствие необходимой информации для адекватной ретроспективной оценки тяжести состояния пациента.

Таким образом, были рассмотрены две когорты больных: первая – пациенты с нетяжелой ВП и отсутствием факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, вторая – с наличием факторов риска и/или имеющих коморбидный фон (истощение, наркомания, хронический алкоголизм, сахарный диабет, ХОБЛ, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени) и/или для пациентов, принимавших за последние 3 месяца системные антимикробные препараты (АМП) два и более дней. Несмотря на то что в обоих случаях лечения вышеуказанных групп рекомендовано использование таблетированных форм АМП, тактика антимикробной терапии таких больных меняется, т.к. возрастает вероятность этиологической роли грамотрицательной флоры [8, 13], следовательно, подобное разграничение является необходимой частью фармакотерапии. В итоге количество больных в первой группе составило 138 (57%), во второй – 104 (43%). Следует акцентировать внимание на том, что основной причиной распределения пациента с ВП в группу № 2 стал самостоятельный прием больными АМП накануне – 48 человек (46,2%); хроническая сердечная недостаточность была выявлена у 26 (25%) пациентов, ХОБЛ и полиморбидность – у 13 (12,5%) и менее 5% суммарно составили пациенты с сахарным диабетом (1%) и хронической болезнью почек (2,8%). Затем был проведен анализ фармакотерапии, назначенной врачом, и сделана последующая оценка соответствия или несоответствия клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ВП.

Следующий этап данного исследования – проведение образовательных мероприятий, в ходе которых врачам были предложены способы оптимизации ведения пациентов с ВП:

- упор на изучение клинических рекомендаций (согласно данным насто-

ящего исследования, лишь 31% врачей и 37% студентов используют клинические рекомендации в качестве основного руководства к выбору антимикробной терапии;

- разбор выявленных ошибочных вариантов фармакотерапии ВП с целью предупреждения назначения нерациональной антимикробной терапии;
- на основе разработанной универсальной программы поддержки решений (зарегистрирован вариант программы «Амбулаторная помощь при COVID-19» [14]) разработана и внедрена в клиническую практику подобная по концепции программа поддержки принятия врачебных решений – «Внебольничная пневмония в амбулаторной практике у взрослых», оптимизирующая выбор стартовой антибиотикотерапии ВП, для врачей первичного звена;
- внедрение в работу шкал (PSI, CURB-65) и/или алгоритмов для оценки тяжести и выбора корректной эмпирической антимикробной терапии из существующих клинических рекомендаций;
- разбор ситуационных задач для понимания практической значимости настоящего обучения и максимального вовлечения специалистов в данный процесс.

В ходе завершающего этапа настоящего исследования проведен повторный анализ фармакотерапии ВП теми же врачами, выполнена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов.

### Результаты и обсуждение

В ходе реализации первого этапа исследования (анализа многоцентрового исследования KNOCAP) рассчитаны показатели средней полноты уровня первичного ответа (СПО) по анкете [9, 10]. Медиана первичного показателя уровня СПО врачей соста-

вила 0,525, или 52,5% правильных ответов ( $Q_1-Q_3$ : 0,5–0,65).

Проведенный анализ структуры назначений показал, что лишь 75 (30,9%) пациентов получали лечение и диагностические обследования, соответствовавшие клиническим рекомендациям, 167 (69,1%) – не соответствовавшие в той или иной мере (табл. 1). Наиболее часто специалисты на амбулаторном этапе терапии ошибочно назначали пациентам без факторов риска и сопутствовавшей патологии цефалоспорины с парентеральным путем введения (56,8%), следующими препаратами выбора стали амоксициллин/клавуланат или амоксициллин/сульбактам (22,5%) и в 12,4% – респираторный фторхинолон, в 8,1% случаев АМП при установленном диагнозе «внебольничная пневмония» назначен не был. Структура ошибочного назначения для пациентов с наличием факторов риска (ХОБЛ, бронхиальной астмы, хронической болезни почек, сахарного диабета) либо наличием курса приема АМП за последние 3 месяца была следующей: в 80% случаев специалисты назначали цефалоспорины с парентеральным путем введения, в 8,3% антимикробная терапия назначена не была, в 6,7% – макролиды и 5,0% врачей рекомендовали прием амоксициллина.

Согласно актуальным клиническим рекомендациям [8], диагностический минимум при установленном диагнозе «внебольничная пневмония» сводится к обязательному выполнению рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях и назначения клинического анализа крови. В большинстве (88,4%) анализируемых проколов эти обследования были проведены, однако в 11,6% случаев общий анализ крови назначен не был.

После проведения мероприятий по оптимизации ведения пациентов с ВП группой врачей-терапевтов была повторно протестирована с помо-

Таблица 1. Анализ соответствия фармакотерапии ВП клиническим рекомендациям среди врачей терапевтических специальностей

| Факторный признак   | Соответствие фармакотерапии ВП клиническим рекомендациям |                      | p;<br>V Крамера      |
|---|--|----------------------|----------------------|
|   | соответствует (%)  | не соответствует (%) |                      |
| Наличие факторов риска и/или сопутствующих заболеваний; прием АМП за последние 3 месяца     | 44 (43,6)  | 57 (56,4)            | p<0,001*;<br>V=0,203 |
| Отсутствие факторов риска и/или сопутствующих заболеваний; приема АМП за последние 3 месяца | 31 (22,0)  | 110 (78,0)           |                      |

\*p < 0,05 – статистически значимый результат.

Таблица 2. Динамика знаний врачей-терапевтов в ходе оптимизации фармакотерапии ВП

| Этап наблюдения | Соответствие фармакотерапии ВП клиническим рекомендациям |                  | p; V Крамера         |
|-----------------|--|------------------|----------------------|
|                 | соответствует  | не соответствует |                      |
| До обучения     | 43 (29,3%)   | 104 (70,7%)      | p<0,001*;<br>V=0,385 |
| После обучения  | 34(68,4%)  | 30 (31,6%)       |                      |

\* Изменения показателей статистически значимы (p<0,05).

Рис. 1. Динамика изменения уровня полноты врачебных ответов в ходе реализации мероприятий по оптимизации ведения пациентов с ВП

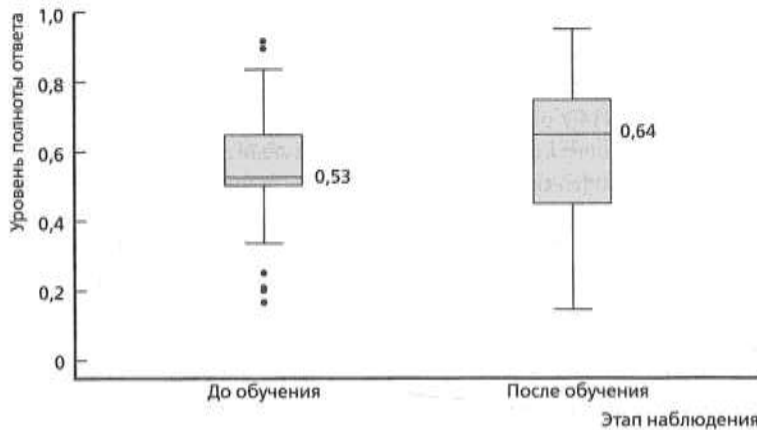


Рис. 2. Степень соответствия назначений специалистов клиническим рекомендациям в ходе внедрения обучающих схем



щью разработанной анкеты на основании клинических рекомендаций [8]. Повторная медиана уровня СПО выросла до 0,643 (64,3% верных ответов; Q1–Q3: 0,44–0,74). Данный показатель увеличился более чем на 10% (рис. 1), следовательно, с учетом приведенного ранее статистического анализ в рамках бинарной логистической регрессии это увеличивает шансы правильного назначения фармакотерапии ВП в 2,18 раза.

Настоящее исследование структуры назначений выявило ожидаемое улучшение фармакотерапии нетяжелой формы ВП: после обучения уже в 68,4% случаев рекомендации специалистов соответствовали клиническим рекомендациям [8] и лишь в 31,6% были обнаружены ошибки диагностического или фармакотерапевтического плана (табл. 2).

В свою очередь было установлено статистически значимое снижение

частоты нерациональных назначений в результате реализации предложенных мер по оптимизации лечения ВП – с 70,7 до 31,6% (p<0,001; рис. 2). Полученная разница в значениях сопровождалась средневыраженной силой связи, согласно рекомендациям Rea & Parker (V=0,385).

**Заключение**

Представлен комплексный разбор тактики фармакотерапии больных ВП в условиях реальной клинической практики на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, а также степень ее соответствия имеющимся клиническим рекомендациям.

Изучена структура назначений практикующих врачей в ходе проведения обучающих и информационно-поддерживающих мероприятий, в результате чего выявлено статистически значимое снижение частоты нерациональных назначений с 70,7 до 31,6% (p<0,001, V=0,385).

Таким образом, следует считать целесообразным проведение фармакоэпидемиологических исследований для выяснения предпочтений врачей при выборе фармакотерапии внебольничной пневмонии, выявление факторов, связанных с нерациональным назначением АМП. Оправданно внедрение в работу шкал и/или алгоритмов, программ поддержки принятия решений, соответствующих клиническим рекомендациям, для оценки тяжести состояния пациента и выбора корректной эмпирической антибактериальной пневмонии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Андержанова А.А., Мелёшкина Ю.А. Внебольничная пневмония. Диагностика, подходы к лечению. Клиницист. 2019;13(2):55–64.  
 2. Lupisan S., Suzuki A., Macalalad N., et al. Etiology and epidemiology of community-acquired pneumonia in adults requiring hospital admission:

- A prospective study in rural Central Philip-pines. *Int J Infect Dis.* 2019;80:46–53. Doi: 10.1016/j.ijid.2018.12.005.
3. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов. Качественная клиническая практика. 2019;1:97–113. Zyryanov S.K., Butranova O.I. Modern approaches to the choice of antibiotic for the treatment of community-acquired pneumonia in various categories of patients. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;1:97–113. (In Russ.).
  4. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б., Семенова М.А. К вопросу статистического анализа больших данных. Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика. 2018;44:40–9. [Lemeshko B.Yu., Lemeshko S.B., Semenova M.A. On the issue of statistical analysis of big data. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika i informatika.* 2018;44:40–9. (In Russ.).]
  5. File T.M., Rewerska B., Vucinic-Mihailovic V, et al. SOLITAIRE-IV: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous-to-Oral Solithromycin to Intravenous-to-Oral Moxifloxacin for Treatment of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2016;63(8):1007–16. Doi: 10.1093/cid/ciw490.
  6. José R.J., Periselneris J.N., Brown J.S. Community-acquired pneumonia. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21(3):212–18. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000150.
  7. Julián-Jiménez A., Adán Valero I., Beteta López A., et al. CAP group (community-acquired pneumonia) from the Infections in Emergencies – Sepsis Code working group. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(2):186–202.
  8. Клинические рекомендации Российского респираторного общества по внебольничной терапии. 2021. [Clinical recommendations of the Russian respiratory society for community therapy. 2021. (In Russ.).]
  9. Бонцевич Р.А., Гаврилова А.А., Прозорова Г.Г. и др. Внебольничная пневмония: оценка базовых знаний врачей терапевтического профиля. Текущие результаты проекта КНОСАР. Фарматека. 2019;26(11):44–9. [Bontsevich R.A., Gavrilova A.A., Prozorova G.G., et al. Community-acquired pneumonia: the assessment of the physicians' basic knowledge. Current results of the KNOCAP project. *Farmateka.* 2019;26(11):44–9. Doi: 10.18565/pharmateka.2019.11.44-49. (In Russ.).]
  10. Гаврилова А.А., Бонцевич Р.А., Прозорова Г.Г. и др. Сравнительный анализ знаний врачей с разным стажем работы по вопросам терапии внебольничной пневмонии. Проект "КноСАР", II фаза (2017–2019). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):78–92. [Gavrilova A.A., Bontsevich R.A., Prozorova G.G., et al. Comparative analysis of the knowledge of doctors with different work experience on the treatment of community-acquired pneumonia. Project "KnoCAP", II phase (2017–2019). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovanii.* 2019;5(4):78–92. (In Russ.).]
  11. Barbagelata E., Cillóniz C., Dominedò C., et al. Gender differences in Community-acquired Pneumonia. *Minerva Med.* 2020;111(2):153–65. Doi: 10.23736/S0026-4806.20.06448-4.
  12. Bontsevich R.A., Adonina A.V., Gavrilova A.A. et al. Rational antimicrobial chemotherapy: assessment of the level of basic knowledge of general practitioners. Final results of the KANT project. *Research Results in Pharmacology.* 2020;6(3):41–50.
  13. Braeken D.C., Rohde G.G., Franssen F.M., et al. Risk of community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease stratified by smoking status: a population-based cohort study in the United Kingdom. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;14(12):2425–32. Doi: 10.2147/COPD.S138435.
  14. Бонцевич Р.А. Разработка и внедрение программы поддержки врачебных решений в амбулаторной практике работы с COVID-19-инфекцией. Сборник трудов научно-практической конференции «Актуальные вопросы лекарственного обеспечения и контроль качества препаратов». Воронеж, 2021. 121 с. [Bontsevich R.A. Development and implementation of a program to support medical decisions in outpatient practice of working with COVID-19 infection. *Proceedings of the scientific-practical conference «Actual issues of drug supply and quality control of drugs.»* Voronezh, 2021. 121 p. (In Russ.).]

Поступила / Received: 30.03.2022

Принята в печать / Accepted: 29.04.2022

**Автор для связи:** Роман Александрович Бонцевич, к.м.н., доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; врач-терапевт, пульмонолог, клинический фармаколог, Медицинский центр «Азбука Здоровья», Белгород, Россия; dr.bontsevich@gmail.com

**Corresponding author:** Roman A. Bontsevich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University; General Practitioner, Pulmonologist, Clinical Pharmacologist, Medical Center «Azbukazdorovya», Belgorod, Russia; dr.bontsevich@gmail.com

#### ORCID:

А.А. Гаврилова (Anna A. Gavrilova), <https://orcid.org/0000-0002-4335-5165>

Р.А. Бонцевич (Roman A. Bontsevich), <https://orcid.org/0000-0002-9328-3905>

© А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.46-50>

## Токсикологические свойства нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов

А.Ю. Савченко<sup>1</sup>, Г.В. Раменская<sup>2</sup>, В.Г. Кукес<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научный центр биомедицинских технологий ФМБА РФ, Московская область, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>3</sup> Филиал «Клиническая фармакология», Научный центр биомедицинских технологий ФМБА РФ, Москва, Россия

## Toxicological properties of a new anti-tuberculosis drug from the group of diarylquinolines

A.Yu. Savchenko<sup>1</sup>, G.V. Ramenskaya<sup>2</sup>, V.G. Kukes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow Region, Russia

<sup>2</sup> Sechenov University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Clinical Pharmacology Branch, Scientific Center for Biomedical Technologies of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

**Актуальность (обоснование).** Известны неблагоприятные эффекты противотуберкулезных препаратов (ПТП), которые могут лимитировать эффективность лечения: нефротоксичность аминогликозидов, кардиотоксичность фторхинолонов, желудочно-кишечная токсичность этионамида или парааминосалициловой кислоты, токсичность цикloserина в отношении центральной нервной системы. Между тем рост числа случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) служит основанием для поиска новых ПТП, безопасных при длительном применении в условиях терапии МЛУ-ТБ.

**Цель исследования:** изучить субхроническую токсичность нового отечественного противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов – тиозонида.

**Методы.** Исследовали субхроническую токсичность двух форм препарата тиозонид (П1 и П2 – разные пары стереоизомеров) в эксперименте на собаках в течение 3 месяцев. Животные получали дозы от эквивалента терапевтической дозы для человека (ТДЧ) до превышающей ее в 10 раз.

**Результаты.** Препарат в изученных дозах не вызывал достоверных изменений внешнего вида, поведенческих реакций и потребления пищи и воды. Не было отмечено изменений в клеточном составе периферической крови, показателях системы гемостаза. Отмечалось преходящее повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке животных, получавших дозу, в 10 раз превышающую эквивалент ТДЧ, снижение уровня белков сыворотки в тех же группах. Гистологические изменения были незначительными и носили обратимый характер.

**Заключение.** Таким образом, новый противотуберкулезный препарат, тиозонид, не обладает токсическими свойствами, ограничивающими его длительный прием, что позволяет говорить о перспективе применения этого средства для продолжительной терапии туберкулеза.

**Ключевые слова:** тиозонид, субхроническая токсичность, собаки

**Для цитирования:** Савченко А.Ю., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Токсикологические свойства нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов. Фарматека. 2022;29(5):46–50. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.46-50

**Background.** There are known adverse effects of anti-tuberculosis drugs (ATDs) that can limit the effectiveness of treatment: nephrotoxicity of aminoglycosides, cardiotoxicity of fluoroquinolones, gastrointestinal toxicity of ethionamide or para-aminosalicylic acid, toxicity of cycloserine in relation to the central nervous system. Meanwhile, the increase in the number of cases of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is the basis for the search for new ATDs that are safe for long-term use in the context of MDR-TB therapy.

**Objective.** Evaluation of subchronic toxicity of thiozonide, a new domestic anti-tuberculosis drug from the group of diarylquinolines.

**Methods.** The subchronic toxicity of two forms of the thiozonide (P1 and P2 – different pairs of stereoisomers) was studied in an experiment on dogs for 3 months. Animals received doses ranging from human therapeutic dose (HTD) equivalent up to 10-times-equivalent-HTD (10 HTD).

**Results.** The drug in the studied doses did not cause significant changes in appearance, behavioral reactions, and food and water consumption. There were no changes in the cellular composition of peripheral blood, hemostasis indicators. There were a transient elevated liver transaminase levels in the serum of animals receiving 10 HTD, a decrease in the of serum proteins levels in the same groups. Histological changes were insignificant and reversible.

**Conclusion.** Thus, the new anti-tuberculosis drug thiozonide does not have toxic properties limiting its long-term use, that suggests the prospect of using this drug for long-term treatment of tuberculosis.

**Keywords** thiozonide, subchronic toxicity, dogs

**For citations:** Savchenko A.Yu., Ramenskaya G.V., Kukes V.G. Toxicological properties of a new anti-tuberculosis drug from the group of diarylquinolines. Farmateka. 2022;29(5):46–50. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.46-50



## Введение

Лечение туберкулеза – длительный процесс, сопровождающийся кумуляцией побочных эффектов лекарственного вещества, которые формируют нежелательные побочные реакции со стороны важнейших систем жизнеобеспечения, часто ограничивая лечение заболевания [1–3]. В ходе терапии любой формы туберкулеза регистрируются нежелательные явления: нарушение поведенческих реакций, изменения в ЭКГ и нарушения функционирования печени. Небольшие побочные эффекты встречаются часто, они управляемы и не лимитируют лечение туберкулеза. Однако некоторые неблагоприятные воздействия могут быть опасными для жизни, например нефротоксичность аминогликозидов, кардиотоксичность фторхинолонов, желудочно-кишечная токсичность этионамида или парааминосалициловой кислоты, токсичность циклосерина в отношении центральной нервной системы [4]. В связи с этим представляется актуальной оценка токсикологических свойств двух форм нового противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов. Это лекарственное средство с рабочим названием «тиозонид» по химической структуре представляет собой {1R,2S+1S,2R}-1-(6-бром-2-хлорхинолил-3-ил)-4-(диметиламино)-2-(нафталин-1-ил)-1-фенилбутан-2-ол. Тиозонид обладает противотуберкулезной активностью, сравнимой в монотерапии на модели генерализованного туберкулеза у мышей с таковой у препарата 2-го ряда рифампицином. Продолжительность жизни животных при этом была выше 120 суток (максимальное время наблюдений), в контроле животные погибали в среднем на 25-й день. Показано также, что имеет место синергизм с противотуберкулезными препаратами 1-го ряда изониазидом, рифампицином и этамбутолом, приводящий к практически полному выздоровлению подопытных животных [5, 6].

**Цель исследования:** изучить субхроническую токсичность нового отечественного противотуберкулезного препарата из группы диарилхинолинов – тиозонида.

## Методы

Субхроническую токсичность тиозонида изучали в течение 3 месяцев на беспородных собаках обоего пола массой от 13 до 18 кг на базе Института медико-биологических исследований и технологий (АНО ИМБИИТ). Животные в течение 3 месяцев получали препарат в дозе, эквивалентной ТДЧ (ТД, 100 мг в сутки, 1 капсула тиозонида), и в дозе, в 10 раз превышающей эквивалент терапевтической дозы для человека (ТДЧ) (ТД×10, 1000 мг в сутки, 10 капсул тиозонида). Исследуемое вещество вводили внутривенно ежедневно в виде водного раствора, контрольные животные получали воду [7]. Расчет дозы производили исходя из суточной ТДЧ в 400 мг. Межвидовой расчет доз для подопытных животных проводили по Е.Л. Freireich, предполагая суточную дозу для человека 400 мг [8].

Поскольку изучали 2 формы тиозонида (разные пары стереоизомеров), П1 и П2, было сформировано 5 групп по 3 животных в каждой: ТД-П1, ТД×10-П1, ТД-П2, ТД×10-П2 и контрольная группа. В эксперименте на собаках оценивали общий анализ крови, биохимические показатели (содержание белка, электролитов, активность печеночных ферментов) и состояние свертывающей системы крови (определяли уровень фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени). Все указанные гематологические и биохимические маркеры изучались в пробах крови, полученных до начала эксперимента, через месяц от начала и по окончании эксперимента, через 3 месяца от его начала. После окончания эксперимента животных умерщвляли с помощью передозировки наркоза, вскрытие производили сразу после их гибели по полной патологоанатомической схеме [7].

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. Для проверки достоверности различий качественных переменных использовали критерий  $\chi^2$ . Для проверки различий количественных показателей использовали непараметрический

критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, критерий Вилкоксона. Если достигнутый уровень значимости различий не превышал 0,05, их считали достоверными [9, 10].

## Результаты исследований

В экспериментах на собаках отмечено, что через 3 месяца после начала введения препарата состояние животных в целом не изменилось по сравнению с контролем. Отклонений от норм в поведенческих реакциях и внешнем виде животных выявлено не было. На сроке 1 месяц наблюдались транзиторные расстройства пищеварения с отказом от приема пищи, но они носили кратковременный и не систематический характер, не зависели от дозы препарата. Животные в течение периода наблюдения были без признаков депрессий и агрессивных состояний, активно принимали корм, воду, выпадения шерсти обнаружено не было.

Клинический анализ крови показал, что на протяжении всего эксперимента содержание эритроцитов и гемоглобина в крови подопытных животных практически не изменялось и находилось в пределах видовой физиологической нормы (табл. 1).

У всех собак, получавших тиозонид, происходило снижение содержания общего белка в сыворотке крови. В группах, получавших эквивалент ТДЧ, оно было незначительным, в группах, получавших препарат в дозах, превышающих ТДЧ в 10 раз, происходило снижение общего белка как по отношению к контрольным животным, так и внутри групп на протяжении всего исследования. Эти данные не коррелировали с содержанием альбумина в сыворотке крови (табл. 2).

По истечении 1 месяца после начала эксперимента наблюдалось достоверное увеличение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в группах животных, получавших препарат с 10-кратным увеличением ТДЧ (табл. 2). Активность АСТ возросла в 4 раза, АЛТ – в 4,9. К концу эксперимента активность этих трансфераз уменьшилась и стала равной: АСТ – 69,1 ЕД/л, АЛТ – 93,9 ЕД/л, что не

Таблица 1. Показатели общего анализа крови подопытных животных

| Периоды наблюдения                 | Группы животных |            |            |             |            |
|------------------------------------|-----------------|------------|------------|-------------|------------|
|                                    | Контроль        | ТД-П1      | ТД×10-П1   | ТД-П2       | ТД×10-П2   |
| Эритроциты, млн/мкл                |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 7,3±1,0         | 5,8±2,6    | 6,1±0,1    | 7,7±1,1     | 6,9±0,9    |
| Через 1 месяц                      | 7,0±1,2         | 7,6±0,2    | 6,4±0,7    | 7,6±0,9     | 6,5±0,4    |
| Через 3 месяца                     | 7,0±0,8         | 7,0±0,0    | 6,1±0,0    | 7,8±0,3     | 6,0±0,2    |
| Гемоглобин, г/л                    |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 164,8±17,8      | 165,3±17,4 | 131,6±4,8  | 167,0±24,5  | 156,0±9,2  |
| Через 1 месяц                      | 163,5±16,5      | 167,3±8,0  | 148,3±5,4  | 178,0±30,0  | 157,7±9,0  |
| Через 3 месяца                     | 164,3±11,9      | 157,0±3,5  | 133,5±0,5  | 183,0±10,69 | 145,3±5,21 |
| Среднее содержание гемоглобина, пг |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 22,0±0,8        | 21,6±0,3   | 21,5±0,3   | 21,7±0,2    | 22,2±0,7   |
| Через 1 месяц                      | 23,1±0,8        | 21,8±0,4   | 22,7±1,6   | 23,2±1,2    | 24,2±0,2   |
| Через 3 месяца                     | 22,8±0,7        | 22,1±0,5   | 21,9±0,2   | 23,2±0,5    | 24,0±0,2   |
| Средний объем эритроцитов, фл      |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 63,4±1,1        | 59,9±1,9   | 56,9±0,5*  | 60,8±1,9    | 61,5±1,8   |
| Через 1 месяц                      | 61,5±0,4        | 57,3±1,5   | 60,7±0,3   | 59,6±0,4    | 59,4±0,9   |
| Через 3 месяца                     | 60,9±0,9        | 55,1±0,1** | 60,0±0,0   | 59,5±0,7    | 60,9±1,0   |
| Гематокрит, %                      |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 46,8±5,6        | 45,3±3,3   | 34,7±1,7   | 47,7±5,8    | 42,0±4,9   |
| Через 1 месяц                      | 42,5±4,9        | 44,3±4,9   | 40,6±4,5   | 45,0±4,0    | 39,0±1,5   |
| Через 3 месяца                     | 43,2±5,1        | 39,0±0,0   | 56,0±0,4   | 45,0±2,5    | 36,2±0,9   |
| Тромбоциты, тыс/мкл                |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 207,6±11,6      | 294,7±75,1 | 312,0±79,8 | 246,3±75,6  | 203,0±8,9  |
| Через 1 месяц                      | 209,3±16,3      | 239,0±41,8 | 235,0±53,0 | 249,0±74,5  | 234,7±5,0  |
| Через 3 месяца                     | 178,7±32,3      | 216,0±26,4 | 291,5±8,5* | 163,0±28,1  | 213,7±49,0 |
| Лейкоциты, тыс/мкл                 |                 |            |            |             |            |
| До начала опыта                    | 9,7±0,6         | 10,1±0,8   | 9,4±1,0    | 11,5±0,8    | 10,5±1,5   |
| Через 1 месяц                      | 10,0±0,7        | 10,6±0,8   | 11,6±3,8   | 11,6±0,2    | 13,9±4,1   |
| Через 3 месяца                     | 10,5±0,3        | 9,5±0,3    | 11,0±1,0   | 10,4±0,4    | 9,3±0,6    |

\*, \*\*, \*\*\* достоверные различия по отношению к интактному контролю; при уровне достоверности 0,05; 0,01; 0,001 соответственно.

Таблица 2. Результаты изучения биохимических показателей состояния подопытных животных

| Периоды наблюдения            | Группы животных |              |              |              |              |
|-------------------------------|-----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                               | Контроль        | ТД-П1        | ТД×10-П1     | ТД-П2        | ТД×10-П2     |
| Общий белок, г/л              |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 66,6±1,2        | 68,4±1,0     | 70,0±0,8*    | 68,0±1,6     | 73,7±3,9*    |
| Через 1 месяц                 | 68,2±1,8        | 69,3±0,3     | 57,9±1,1*    | 67,9±0,8     | 57,6±4,6*    |
| Через 3 месяца                | 68,3±2,7        | 58,1±2,3     | 52,0±0,1*    | 61,5±1,3     | 49,9±2,4**   |
| Альбумин, г/л                 |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 32,7±1,3        | 31,3±0,7     | 33,5±0,5     | 32,7±0,3     | 31,7±1,2     |
| Через 1 месяц                 | 34,2±1,1        | 30,1±1,2     | 30,5±0,1*    | 32,7±0,9     | 25,9±3,1     |
| Через 3 месяца                | 32,9±1,1        | 28,9±0,1*    | 27,1±0,2*    | 28,9±2,5     | 22,9±2,5*    |
| Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 28,6±4,10       | 28,0±2,90    | 49,0±12,00   | 33,7±10,10   | 28,7±1,70    |
| Через 1 месяц                 | 29,8±1,80       | 42,9±0,90    | 60,2±16,20   | 38,7±7,70    | 121,1±2,70*  |
| Через 3 месяца                | 29,8±3,06       | 41,6±4,42    | 52,0±19,0    | 59,1±13,8    | 69,1±20,6    |
| Аланинаминотрансфераза, ЕД/л  |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 44,3±9,60       | 31,0±5,60    | 43,3±2,60    | 50,3±1,20    | 27,6±3,70    |
| Через 1 месяц                 | 45,7±10,10      | 32,9±7,30    | 58,5±18,50   | 50,4±0,80    | 134,4±7,40*  |
| Через 3 месяца                | 50,6±11,10      | 28,8±4,34    | 52,1±9,90    | 53,1±4,20    | 93,9±31,6    |
| Щелочная фосфатаза, ЕД/л      |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 51,7±7,70       | 88,0±2,90    | 78,0±24,0    | 57,7±17,80   | 58,0±8,60    |
| Через 1 месяц                 | 53,4±7,90       | 79,8±4,60    | 57,9±12,00   | 61,3±15,60   | 43,1±8,30    |
| Через 3 месяца                | 54,2±1,36       | 72,8±7,38    | 54,7±4,50    | 31,3±23,4    | 55,2±2,46    |
| Лактатдегидрогеназа, ЕД/л     |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 662,6±228,00    | 589,3±238,00 | 510,6±82,00  | 583,0±47,60  | 781,7±104,00 |
| Через 1 месяц                 | 653,0±221,00    | 650,0±198,00 | 665,7±39,00  | 850,0±105,00 | 859,0±97,00  |
| Через 3 месяца                | 663,4±225,00    | 660,0±167,00 | 668,7±69,00  | 854,0±115,00 | 877,0±101,00 |
| α-амилаза, ЕД/л               |                 |              |              |              |              |
| До начала эксперимента        | 662,7±161,27    | 589,3±168,21 | 516,0±100,00 | 583,0±52,73  | 782,0±73,83  |
| Через 1 месяц                 | 653,0±156,45    | 650,0±140,00 | 693,0±7,00   | 850,0±74,33  | 858,7±68,36  |
| Через 3 месяца                | 714,7±200,07    | 583,7±109,62 | 776,5±56,50  | 929,3±151,00 | 825,0±80,00  |

\*, \*\*, \*\*\* достоверные различия по отношению к интактному контролю; при уровне достоверности 0,05, 0,01, 0,001 соответственно.

Таблица 3. Содержание билирубина в сыворотке крови подопытных животных

| Периоды наблюдения            | Группы животных |            |            |            |           |
|-------------------------------|-----------------|------------|------------|------------|-----------|
|                               | Контроль        | ТД-П1      | ТД×10-П1   | ТД-П2      | ТД×10-П2  |
| Билирубин общий, мкмоль/л     |                 |            |            |            |           |
| До начала эксперимента        | 2,9±0,17        | 2,2±0,12*  | 4,2±1,35   | 2,1±0,06*  | 2,4±0,32  |
| Через 1 месяц                 | 2,7±0,10        | 1,9±0,06** | 2,0±0,05** | 2,2±0,07** | 1,9±0,28* |
| Через 3 месяца                | 2,7±0,07        | 2,1±0,24   | 2,7±0,25   | 2,1±0,30   | 2,8±0,25  |
| Билирубин прямой, мкмоль/л    |                 |            |            |            |           |
| До начала эксперимента        | 0,3±0,06        | 0,3±0,03   | 0,4±0,05   | 0,2±0,03   | 0,3±0,03  |
| Через 1 месяц                 | 0,3±0,09        | 0,2±0,03   | 0,4±0,05   | 0,4±0,09   | 0,3±0,06  |
| Через 3 месяца                | 0,3±0,09        | 0,2±0,03   | 0,3±0,15   | 0,2±0,09   | 0,1±0,13  |
| Билирубин не прямой, мкмоль/л |                 |            |            |            |           |
| До начала эксперимента        | 2,6±0,15        | 1,9±0,10*  | 3,8±1,40   | 1,9±0,07*  | 2,1±0,35  |
| Через 1 месяц                 | 2,4±0,12        | 1,7±0,09** | 1,6±0,00** | 1,7±0,15*  | 1,6±0,30* |
| Через 3 месяца                | 2,3±0,03        | 1,9±0,26   | 2,4±0,40   | 1,9±0,37   | 2,7±0,33  |

\*, \*\*, \*\*\* достоверные различия по отношению к интактному контролю; при уровне достоверности 0,05, 0,01, 0,001 соответственно.

Таблица 4. Показатели состояния электролитного обмена у подопытных животных

| Периоды наблюдения     | Интактные  | Группы животных    |            |                    |            |
|------------------------|------------|--------------------|------------|--------------------|------------|
|                        |            | Тиозонид, форма П1 |            | Тиозонид, форма П2 |            |
|                        |            | ТД                 | ТД×10      | ТД                 | ТД×10      |
| Калий, ммоль/л         |            |                    |            |                    |            |
| До начала эксперимента | 4,7±0,12   | 4,7±0,23           | 4,8±0,30   | 4,6±0,20           | 4,5±0,35   |
| Через 1 месяц          | 4,7±0,15   | 4,8±0,28           | 4,8±0,36   | 4,6±0,09           | 4,5±0,32   |
| Через 3 месяца         | 4,6±0,33   | 4,4±0,11           | 4,4±0,16   | 4,3±0,39           | 4,0±0,48   |
| Натрий, ммоль/л        |            |                    |            |                    |            |
| До начала эксперимента | 143,7±0,88 | 145,0±0,58         | 143,5±0,50 | 144,5±0,29         | 146,0±1,15 |
| Через 1 месяц          | 143,7±0,85 | 142,9±0,87         | 144,1±0,10 | 143,2±0,47         | 143,6±0,42 |
| Через 3 месяца         | 143,8±0,20 | 143,5±0,96         | 147,1±0,00 | 143,9±0,41         | 145,0±0,55 |

отличалось от показателей контрольной группы животных. Активность остальных изученных трансфераз на протяжении эксперимента значимо не менялась.

После введения препарата на сроке 1 месяц наблюдалось уменьшение общего количества билирубина в сыворотке крови во всех группах собак (табл. 3).

Количество общего билирубина у животных, получавших препарат в терапевтической дозе, до начала

эксперимента оказалось ниже, чем в группе контроля, на 0,1 мкмоль/л и оставалось относительно постоянным до конца эксперимента. В группе, получавшей препарат с 10-кратно увеличенной дозой, через 1 месяц содержание билирубина снизилось в 1,3 раза. В дальнейшем наблюдалось повышение концентрации билирубина до значений, достоверно не отличавшихся от контроля. Снижение количества общего билирубина происходило за счет снижения непрямого

билирубина в сыворотке крови собак. В динамике показателей водносолевого обмена заметных изменений не происходило (табл. 4).

Показатели гемостаза изменялись однотипно как в опытных, так и в контрольной группах: тромбиновое время в целом не изменялось; количество фибриногена незначительно уменьшалось на протяжении исследования; активированное частичное тромбопластиновое время удлинилось к окончанию эксперимента, а в группе с десяти

Таблица 5. Показатели гемостаза подопытных животных

| Периоды наблюдения                                  | Группы животных |           |            |           |            |
|---|-----------------|-----------|------------|-----------|------------|
|   | Контроль        | ТД-П1     | ТД × 10-П1 | ТД-П2     | ТД × 10-П2 |
| Фибриноген, г/л                                     |                 |           |            |           |            |
| До начала эксперимента                              | 2,1±0,1         | 2,1±0,1   | 3,0±0,2*   | 2,0±0,1   | 2,3±0,4    |
| Через 1 месяц                                       | 2,1±0,1         | 1,7±0,4   | 2,0±0,4    | 2,1±0,1   | 2,0±0,2    |
| Через 3 месяца                                      | 1,8±0,4         | 1,4±0,3   | 1,7±0,1    | 1,6±0,6   | 1,4±0,2    |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, с |                 |           |            |           |            |
| До начала эксперимента                              | 33,7±1,7        | 34,2±0,8  | 38,4±0,5   | 34,3±2,7  | 36,9±1,2   |
| Через 1 месяц                                       | 34,4±1,2        | 40,0±2,4  | 69,6±24,8  | 32,9±2,95 | 26,7±1,5*  |
| Через 3 месяца                                      | 44,9±10,9       | 69,8±16,5 | 53,0±12,5  | 52,8±24,8 | 50,2±10,1  |
| Тромбиновое время, с                                |                 |           |            |           |            |
| До начала эксперимента                              | 20,9±0,4        | 22,9±2,3  | 21,3±1,0   | 21,0±1,1  | 25,5±0,3** |
| Через 1 месяц                                       | 20,4±0,4        | 19,8±0,7  | 21,5±0,3   | 18,7±0,9  | 19,7±0,3   |
| Через 3 месяца                                      | 20,0±0,7        | 19,2±1,0  | 21,0±1,4   | 18,5±0,7  | 19,9±0,8   |

\*, \*\*, \*\*\* достоверные различия по отношению к интактному контролю; при уровне достоверности 0,05, 0,01, 0,001 соответственно.

тикатной ТД значительно уменьшилось через 1 месяц введения препарата, к окончанию эксперимента удлинилось до значений, близких к группе контрольных животных (табл. 5).

При гистологическом исследовании животных, получавших ТДЧ, не было зарегистрировано выраженных изменений структуры внутренних органов. Однако в печени отмечались явления умеренной дистрофии гепатоцитов и увеличение содержания купферовских клеток. Развивались незначительные дистрофические изменения в эпителии извитых канальцев почки, умеренная гиперплазия фолликулов селезенки, а также слизистой оболочки желудка и кишечника. В слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта отмечалось усиление лимфо-гистиоцитарной инфильтрации. Перечисленные изменения носили слабовыраженный характер.

При увеличении терапевтической дозы до 10 ТДЧ перечисленные выше изменения усиливались. В печени возникали не только зернистая, но и вакуолярная дистрофия. Гиперплазия лимфоидных фолликулов в селезенке и в желудочно-кишечном тракте усиливалась, и увеличивалось содержание макрофагов в них. В слизистой оболочке тонкой и толстой кишки увеличивалось содержание бокаловидных клеток, продуцирующих слизь.

### Обсуждение результатов

Проведенные исследования токсичности лекарственной формы препарата тиозонид свидетельствуют о потенциально хорошей его переносимости и отсутствии выраженных поражений жизненно важных систем и органов в эксперименте. Собаки продемонстрировали обратимые отклонения от показателей контроля только в группах с дозой, десятикратно превышающей ТДЧ.

### Заключение

Субхронический эксперимент по изучению токсичности противотуберкулезного препарата тиозонид показал транзиторные расстройства пищеварения с отказом от приема пищи, носящие кратковременный и не систематический характер, не зависящие от дозы препарата. У животных не зарегистрировано признаков изменения сердечной деятельности, нарушения ритма отсутствуют. У животных, получавших препарат в предполагаемой терапевтической дозе, значимых изменений в гематологических и биохимических показателях крови не зафиксировано. Гистологические изменения были незначительными.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филинук О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В. и др. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):20–6. [Filinyuk O.V., Fel'ker I.G., Yanova G.V., et al. Risk factors for ineffective chemotherapy for multidrug-resistant tuberculosis patients. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014;1:20–6. (In Russ.)].
2. Щегерцов Д.Ю., Филинук О.В., Буйнова Л.Н. и др. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(3):35–43. [Shchegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Bujnova L.N., et al. Undesirable adverse reactions in the treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis of the pathogen. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2018;96(3):35–43. (In Russ.)].
3. Qiu J, Wang C, Pan X. APACHE-II score for anti-tuberculosis tolerance in critically ill patients: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):106. Doi: 10.1186/s12879-019-3751-7.
4. Ramachandran G., Swaminathan S. Safety and tolerability profile of second-line anti-tuberculosis medications. *Drug Saf*. 2015;38(3):253–69. Doi: 10.1007/s40264-015-0267-y.
5. Меньшикова Л.А. Фармакокинетическое исследование оригинального лекарственного средства тиозонида. Дисс. канд. фарм. наук (Автореферат). М., 2016. [Menshikova L.A. Pharmacokinetic study of the original drug thioisonide. Diss. Cand. of Farm. Sciences (abstract). M., 2016. (In Russ.)].
6. Бочарова И.В., Буренков М.С., Лепеха Л.Н. и др. Доклинические исследования специфической активности нового противотуберкулезного препарата тиозонид. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(6):46–50. [Bocharova I.V., Burenkov M.S., Lepekha L.N., et al. Preclinical studies of the specific activity of the new anti-TB drug thioisonide. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014;(6):46–50. (In Russ.)].
7. Freireich E., Karon M., Frei E. Quadruple combination therapy (VAMP) for acute lymphocytic leukemia of childhood. *Proc Am Ass Cancer Res*. 1964;5:20.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. [Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. M.: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)].
9. Боровиков, В.П., Боровиков И.П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: Филин, 1997. [Borovikov V.P. Borovikov I.P. Statistical analysis and data processing in Windows. Moscow: Filin, 1997. 608 p. (In Russ.)].
10. Harris M., Taylor G. *Medical statistics made easy*. London: Taylor and Francis, 2006.

Поступила / Received: 01.03.2022

Принята в печать / Accepted: 08.04.2022

Автор для связи: Алла Юрьевна Савченко, лаборатория фармакомоделирования, Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России, Московская область, Россия; alursav@mail.ru

Corresponding author: Alla Yu. Savchenko, Laboratory of Pharmacomodeling, Scientific Center for Biomedical Technologies of the FMBA of Russia, Moscow Region, Russia; alursav@mail.ru

© Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина, 2022  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.51-55>

## Регистр больных муковисцидозом в Астраханской области: состояние проблемы по данным 2021 г.

Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина

Кафедра факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

## Cystic fibrosis register in the Astrakhan region: state of the problem according to 2021 data

D.F. Sergienko, O.A. Bashkina

Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Обоснование.** В большинстве европейских стран, а также в США и Канаде существуют и эффективно функционируют национальные регистры больных муковисцидозом (МВ). Первая попытка формирования регистра больных кистофиброзом поджелудочной железы в РФ была предпринята в 2011 г. С того времени происходит ежегодное обновление данных, которые впоследствии суммируются с общеевропейскими. Формат большинства регистров схож и включает демографические показатели, данные, освещающие вопросы диагностики и генетики МВ, росто-весовые характеристики и показатели респираторной функции, вариабельность микробиоты дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии.

**Цель исследования:** осветить спектр генетических мутаций CFTR, вариантов течения, частоту и характер осложнений, а также объем терапии больных МВ в Астраханской области по данным регистра за 2021 г.

**Методы.** В 2021 г. в Астраханской области наблюдались 23 пациента. Их средний возраст составил 12,6±8,8 года (медиана возраста – 11,6 года). Генотип обследованных больных представлен таким образом, что частота генетической последовательности F508del определена у 16 (69,5%) пациентов.

**Результаты.** Средние показатели индекса массы тела (ИМТ) среди взрослых варьировались от 18,1 до 22,4 кг/м<sup>2</sup>. Медиана перцентиля ИМТ среди детей составила 17,8 (ДИ: 13,8,5–23,6 кг/м<sup>2</sup>). Спектр осложнений у больных МВ, проживающих в Астраханской области, представлен следующим образом: цирроз печени без портальной гипертензии у 4 (17,4%) пациентов, отставание физического развития у 6 (26%), белково-энергетическая недостаточность диагностирована у 6 (26%), нарушение толерантности к глюкозе у 1 (4,3%), полипоз носа, согласно данным компьютерной томографии околоносовых пазух, выявлен у 5 (21,7%) больных. У 12 (52,1%) обследованных пациентов в мокроте была идентифицирована *Pseudomonas aeruginosa*. *Staphylococcus aureus* оказалась доминирующим микроорганизмом у 5 (21,7%) пациентов. У 6 (26,1%) детей младшего и дошкольного возраста микробиологический пейзаж дыхательного тракта был представлен условно-патогенной флорой. Все пациенты получали общепринятую базисную терапию.

**Заключение.** Ведение областного регистра больных МВ считается важной задачей, способствующей оценке состояния проблемы в регионе. Анализ носит динамический характер, что позволяет отслеживать основные тренды генетического, микробиологического, клинического профилей пациентов и оптимизировать организацию помощи больным кистофиброзом поджелудочной железы в Астраханской области.

**Ключевые слова:** регистр, муковисцидоз, кистофиброз поджелудочной железы

**Для цитирования:** Сергиенко Д.Ф., Башкина О.А. Регистр больных муковисцидозом в Астраханской области: состояние проблемы по данным 2021 г. Фарматека. 2022;29(5):51–55. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.51-55

**Background.** In most European countries, as well as in the USA and Canada, there are and effectively functioning national cystic fibrosis (CF) registries. The first attempt to form a register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation was made in 2011. Since that time, the data has been updated annually, which are subsequently summarized with the pan-European ones. The format of most registries is similar and includes demographic indicators, data on CF diagnostics and genetics, height-weight characteristics, and respiratory function characteristics, respiratory tract microbiota variability, pulmonary and extrapulmonary complications, and treatment prescribed.

**Objective.** Discussion of the spectrum of CFTR genetic mutations, variants of course, the frequency and nature of complications, as well as the treatment prescribed for patients with CF in the Astrakhan region according to the register for 2021.

**Methods.** In 2021, 23 patients were followed-up in the Astrakhan region. Their mean age was 12.6±8.8 years (median age 11.6 years). The genotype of the examined patients is presented in such a way that the frequency of the F508del genetic sequence was determined in 16 (69.5%) patients.

**Results.** Mean body mass index (BMI) among adults ranged from 18.1 to 22.4 kg/m<sup>2</sup>. The median BMI percentile among children was 17.8 (CI: 13.8.5–23.6 kg/m<sup>2</sup>). The spectrum of complications in patients with CF living in the Astrakhan region was presented as follows: liver cirrhosis without portal hypertension in 4 (17.4%) patients, lag in physical development in 6 (26%), protein-energy malnutrition was diagnosed in 6 (26%), impaired glucose tolerance – in 1 (4.3%), nasal polyposis according to computed tomography of the paranasal

sinuses was detected in 5 (21.7%) patients. In 12 (52.1%) of the examined patients, *Pseudomonas aeruginosa* was identified in the sputum. *Staphylococcus aureus* was the dominant microorganism in 5 (21.7%) patients. In 6 (26.1%) children of primary and preschool age, the respiratory tract microflora was represented by opportunistic pathogens. All patients received conventional basic therapy.

**Conclusion.** Maintaining a regional CF register is considered an important task that contributes to the assessment of the state of the problem in the region. The analysis is dynamic, which allows to track the main trends in the genetic, microbiological, clinical profiles of patients and optimize the organization of care for CF patients in the Astrakhan region.

**Keywords:** registry, cystic fibrosis

**For citations:** Sergienko D.F., Bashkina O.A. Cystic fibrosis register in the Astrakhan region: state of the problem according to 2021 data. *Farmateka*. 2022;29(5):51–55. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2022.5.51-55

## Обоснование

Муковисцидоз (МВ) — наиболее частое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся поражением экзокринных желез вследствие нарушения функции белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR — *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*). Сгущение секрета способствует обструкции мелких бронхов, протоков поджелудочной железы и желчных ходов, обеспечивая реализацию бактериального и асептического воспаления с последующим склерозированием и потерей функций заинтересованных органов. Несмотря на достигнутые успехи, трансформацию терапевтических подходов и реализацию неонатального скрининга уже более 15 лет на территории Российской Федерации (РФ), МВ по-прежнему сохраняет свою высокую медико-социальную значимость, что обусловлено низкой продолжительностью и выраженным нарушением качества жизни пациентов, трудностями проведения патогенетической терапии и высокими экономическими затратами [1]. В большинстве европейских стран, а также в США и Канаде существуют и эффективно функционируют национальные регистры больных МВ. Первая попытка формирования регистра больных кистофиброзом поджелудочной железы в РФ предпринята в 2011 г. С того времени происходит ежегодное обновление данных, которые впоследствии суммируются с общеевропейскими. Формат большинства регистров схож и включает демографические показатели, данные, освещающие вопросы диагностики и генетики МВ, росто-

весовые характеристики и показатели респираторной функции, вариабельность микробиоты дыхательных путей, легочные и внелегочные осложнения, объем терапии. Настоящая статья посвящена оценке показателей регистра больных МВ Астраханской области за 2021 г.

**Цель исследования:** проанализировать спектр генетических мутаций *CFTR*, вариантов течения, частоту и характер осложнений, а также объем терапии больных МВ в Астраханской области по данным регистра за 2021 г. Проанализировать уровень оказания медицинской помощи больным данной категории.

## Методы

Регистр ежегодно заполняется по форме, предложенной Российским центром МВ, куда вносятся данные пациентов, проживающих и наблюдаемых в регионе. Обязательным критерием включения в регистр является подтвержденный диагноз у пациента. У всех больных в Астраханской области МВ верифицирован на основании признаков, образующих диагностические блоки, а именно по данным характерной клинической картины, семейного анамнеза в сочетании с положительными потовыми пробами методом пилокарпинового электрофореза по L.E. Gibson и R.E. Cooke (диагностические цифры — более 60 ммоль/л) или по системе проводимости на аппарате «Макродакт»-«Sweat-Chek» (диагностические цифры — более 80 ммоль/л), положительного неонатального скрининга и/или идентификации 2 мутантных аллелей гена *CFTR*. Форма для заполнения отражала следующие данные

за отчетный год: возраст, пол, состояние (жив/мертв), возраст, когда был установлен диагноз, наличие меконимального илеуса, результат генетического исследования на поиск мутаций МВ, результат потового теста и метод, использованный для получения пота. Учитывались объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированная жизненная емкость (ФЖЕЛ) в абсолютных величинах, рост и масса тела пациента, измеренные в день проведения спирометрии. Помимо этого отражался спектр микробиоты дыхательного тракта (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia complex*, нетуберкулезного микобактериоза). Среди осложнений учитывались следующие состояния: аллергический бронхолегочный аспергиллез, сахарный диабет, пневмоторакс, цирроз печени (с портальной гипертензией и без таковой); отражалось развитие легочного кровотечения в объеме более 250 мл. Для оценки панкреатической недостаточности требовалось отразить уровень эластазы-1 в кале.

Индивидуально оценивали объем проводимой терапии с включением в комплекс лечения следующих препаратов: гипертонического раствора натрия хлорида, внутривенных антибиотиков, бронходилататоров, дорназа-альфы, урсодезоксихолевой кислоты, микросферических панкреатических ферментов. Отдельные разделы были посвящены проводимой трансплантации легких и печени, и легких. Нутритивный статус определяли по индексу массы тела (ИМТ), респираторную функцию оценивали по ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ, представленных в процен-

тах от должных значений (% долж.). Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. В зависимости от распределения признака мерами центральной тенденции рассеяния служили среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) – интерквартильный размах.

## Результаты

В Астраханской области осуществляется диагностика и лечение МВ более 25 лет. За этот период диагноз верифицирован у 45 детей. Впервые диагноз «муковисцидоз» в Астрахани установлен на основании клинично-анамнестических данных и положительных потовых проб в 1982 г. Согласно результатам регистра 2021 г., под наблюдением в Астраханской области находились 23 пациента. Средний возраст пациентов составил  $12,6 \pm 8,8$  года (медиана возраста – 11,6 года).

У 19 (82,6%) пациентов диагностированы легочно-кишечная, в 17,4% случаев – преимущественно легочная форма заболевания. Возраст постановки диагноза варьируется от 1 месяца (пациенты по неонатальному скринингу) до 16 лет. В настоящее время распределение больных по возрастным группам следующее: до 17 лет 11 месяцев 30 дней – 17 (73,9%) пациентов, 6 (26,1%) относятся к взрослой когорте. У детей доминируют пациенты раннего 4 (17,3%) и дошкольного возраста 5 (21,7%) пациентов от общего числа больных. В возрасте от 7 до 12 лет наблюдаются 5 (21,7%) пациентов, старших школьников – 3 (13,1%). Гендерный состав популяции представлен следующим образом: 15 (65,2%) больных мужского пола и 8 (34,8%) женского.

Генетическая вербальность гена CFTR у больных Астраханской области представлена в таблице.

Генотип обследованных больных представлен таким образом, что частота генетической последовательности F508del определена у 16 (69,5%) пациентов. У 8 больных мутация встречалась в гомозиготном состоянии, в 7 случаях она выявлена в компаундном состоянии с неидентифицированной второй мутацией или сочеталась с такими, как R334W и 2143delT. У одного ребенка впервые описано гомозиготное носительство редко встречающейся мутации 1116-1G>A. Ребенок рожден от кровнородственного брака. Мутации были выделены при проведении секвенирования гена CFTR по методу Сэнгера. Пациентам с идентифицированной одной мутацией планируется проведение полиэкзомного секвенирования для установления полного генетического диагноза.

Спектр осложнений у больных МВ, проживающих в Астраханской области, представлен следующим образом: цирроз печени без портальной гипертензии у 4 (17,4%), с отставанием физического развития у 6 (26%) больных, белково-энергетическая недостаточность диагностирована у 6 (26%) наблюдаемых, нарушение толерантности к глюкозе у 1 (4,3%), полипоз носа, согласно данным компьютерной томографии околоносовых пазух, выявлен у 5 (21,7%) больных. Меконияльный илеус и синдром дистальной интестинальной обструкции отмечены в анамнезе у 2 (8,6%) пациентов. Бронхолегочный аспергилез не зарегистрирован ни у одного из пациентов Астраханской области.

Всем пациентам проводится мониторинг характера микробиоты дыхательных путей на базе клиниче-

ской лаборатории ГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава РФ каждые 3–6 месяцев. Микробиологический пейзаж у наблюдаемых больных, согласно данным регистра за 2021 г., отличается разнообразием флоры, что обуславливает специфичность воспалительного процесса и дифференциальные подходы к антибактериальной терапии. У 12 (52,1%) обследованных пациентов в мокроте была идентифицирована *P. aeruginosa*, причем у 6 (26,05%) высев имел интермиттирующий характер, у 6 (26,05%) возбудитель идентифицировался более 6 месяцев и инфекция расценивалась как хроническая. Необходимо отметить, что 4 пациентов с хронической синегнойной инфекцией относились к взрослой категории больных, двое были подростками. *S. aureus* являлся доминирующим микроорганизмом у 5 (21,7%) больных. У 6 (26,1%) детей младшего и дошкольного возраста микробиологический пейзаж дыхательного тракта был представлен условно-патогенной флорой. *Burkholderia cepacia* диагностирована в 2016 г. у 2 больных, однако эти дети погибли вследствие сепатия-синдрома в 2018 г. и на момент составления регистра 2021 г. больных данным микробным агентом в Астраханской области не зарегистрировано.

Средние показатели ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ составили  $78,16 \pm 4,16$  и  $80,14 \pm 2,19\%$  от должностующего соответственно. Возраст больных со снижением ФЖЕЛ менее 80% от должностующего в среднем составил  $13,6 \pm 0,6$  года.

Показатели нутритивного статуса и респираторной функции не претерпели существенных изменений с ранними изменениями. Средние показатели ИМТ среди взрослых варьировались от 18,1 до 22,4 кг/м<sup>2</sup>, исключение составил один больной в возрасте 30 лет, перенесший трансплантацию легких, с ИМТ 16,6 кг/м<sup>2</sup>. Столь благополучный профиль ИМТ у взрослых пациентов объясняется мягким спектром мутаций, с одной стороны, и строгим выполнением рекомендаций по пищевому рациону и суточного калоражу, с другой. Медиана ИМТ среди детей составила 17,8 кг/м<sup>2</sup> (доверительный интервал [ДИ]: 13,8,5–23,6).

Согласно данным регистра по Астраханской области за 2021 г., все

Таблица Частота встречаемости мутаций гена CFTR у больных Астраханской области (n=23)

| Мутация гена CFTR                | Число пациентов, n (%) |
|----------------------------------|------------------------|
| F508del/F508del                  | 8 (34,7)               |
| F508del/R334W                    | 1 (4,3)                |
| F508del/2143delT                 | 2 (8,6)                |
| F508del/неизвестная мутация      | 5 (21,7)               |
| 1116-1G>A/1116-1G>A              | 1 (4,3)                |
| 3849+10kbC-T/3849+10kbC-T        | 2 (8,6)                |
| 3849+10kbC-T/неизвестная мутация | 3 (13,0)               |
| Не проводили исследование        | 1 (4,3)                |

пациенты получали базисную терапию в следующем объеме: микросферические ферменты, 5–7%-ный раствор NaCl ингаляционно, дорназу альфа, бронходилататоры, гепатотропные препараты в виде урсодезоксихолевой кислоты и адеметионина (при диагностированных морфо-функциональных изменениях печени), витаминотерапию. Все пациенты при опросе отмечали, что выполняют кинезитерапию в большем или меньшем объеме. Пациентам с хроническим и персистирующим высевом *P. aeruginosa* назначали ингаляционные курсы тобрамицина. Согласно данным регистра, в 2021 г. 12 (52,1%) пациентов получали курсы ингаляционных аминогликозидов.

В июле 2021 г. решением федерального консилиума препарат ивакафтор/лумакафтор одобрен в качестве базисной терапии трем пациентам, проживающим на территории Астраханской области и проходившим динамическое наблюдение и лечение на базе ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» Астрахани. Все пациенты были представителями мужского пола. Возраст больных варьировался от 6 до 14 лет. У двух пациентов наблюдалось снижение показателей потового теста на 11 и 19 ммоль/л от исходного уровня, значимый прирост показателей ФЖЕЛ как в относительных, так и в абсолютных значениях. У одного пациента зарегистрирован серьезный побочный эффект в виде гепатобилиарных нарушений, проявившихся повышением активности печеночных трансаминаз, что послужило основанием для прекращения приема препарата. Краткосрочный опыт применения патогенетической терапии в 2021 г. препаратом лумакафтор/ивакафтор-3 у детей Астраханской области продемонстрировал как ожидаемое влияние на работу хлорного канала, так и возможность возникновения побочных эффектов, в т.ч. и тяжелых, способных

приводить к отмене препарата. Однако это первый опыт и требует дальнейшего наблюдения.

### Обсуждение

В связи с необходимостью накопления, обработки и систематизации более подробной генетической, клинической, терапевтической, диагностической информации создан национальный регистр больных муковисцидозом РФ, который составляется на основании регистров регионов. Астраханская область предоставляет свои данные с 2011 г. По числу наблюдаемых больных Астраханская область сопоставима с такими областями, как Курганская, Волгоградская, Смоленская, Тверская, где численность больных колеблется от 16 до 25 человек [1–4]. Средний возраст астраханских больных, согласно данным регистра, совпадает с общероссийскими показателями и составляет  $12,6 \pm 8,8$  года: в 2019 г., по данным регистра РФ, средний возраст больных составил  $13,2 \pm 9,8$  года, медиана возраста – 10,8 (5,7–18,3) года. Однако сопоставление с результатами пациентов Москвы и Санкт-Петербурга выявило отставание нашего региона по таким параметрам, как средний возраст пациентов в регионе, доля взрослых больных в структуре региона, число пациентов, инфицированных представителями грамотрицательной флоры. К основным причинам таких различий можно отнести более раннее начало работы специализированных центров, доступность генетического анализа и иных методов (в т.ч. определение разности кишечных и назальных потенциалов), адекватное медикаментозное обеспечение и территориальные особенности, позволяющие более адекватно проводить профилактику перекрестного инфицирования [3, 4]. Согласно опубликованным данным регистра РФ за 2016–2018 гг., частота патогенного варианта нуклеотидной последовательности F508del гена *CFTR* по стране

составила 53,14%, что сопоставимо с показателями нашего региона, однако ниже, чем в западных странах [2]. Результаты оценки встречаемости основных патогенов дыхательных путей сопоставимы с данными регистров как западных стран, так и российского, в которых прослеживается тренд увеличения пациентов с грамотрицательной флорой дыхательных путей с увеличением возраста. Результаты сравнительного анализа клинико-функциональных данных, частоты осложнений, а также объема медикаментозного лечения в Астраханской области сопоставимы с общероссийскими.

### Заключение

Ведение областного регистра больных МВ – важная задача, способствующая оценке состояния проблемы в регионе. Анализ носит динамический характер, что позволяет отслеживать основные тренды генетического, микробиологического, клинического профилей пациентов и оптимизировать организацию помощи больным кистозным заболеванием поджелудочной железы в Астраханской области.

**Вклад авторов.** Д.Ф. Сергиенко – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, редактирование. О.А. Башкина – написание текста.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of authors.** D.F. Sergienko – concept and design of the study, collection and processing of material, statistical data processing, editing. O.A. Bashkina – writing the text.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. М., 2019. 205 с. [National consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy». Ed. by E.I. Kondratieva, N.Yu. Kashirskaya, N.I. Kapranova. M., 2019, 205 p. (In Russ.).]
2. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 г. Под ред. А.Ю. Воронковой, Е.Л. Амелиной, Н.Ю. Каширской и др. М., 2019. 68 с. [Register of patients with cystic



- fibrosis in the Russian Federation. 2018 year. Ed. by A.Yu. Voronkova, E.L. Amelina, N.Yu. Kashirskaya, et al. M., 2019. 68 p. (In Russ.)].*
3. Шерман В.Д., Кондратьева Е.И., Воронкова А.Ю. и др. Влияние неонатального скрининга на течение муковисцидоза на примере группы пациентов московского региона. *Медицинский совет. 2017;(18):124–28. [Sherman V.D., Kondratieva E.I., Voronkova A.Yu., et al. The impact of neonatal screening on the course of cystic fibrosis on the example of a group of patients in the Moscow region. *Meditsinskii sovet. 2017;(18):124–8. (In Russ.)]. Doi: 10.21518/2079-701X-2017-18-124-128.**
  4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 г. М., 2020. [Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu., Kondratieva E.I., et al. Register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation. 2018 year. M., 2020. (In Russ.)]. URL: [https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web\\_block\\_Registre\\_2018.pdf](https://mukoviscidoz.org/doc/registr/web_block_Registre_2018.pdf)
- Поступила / Received: 18.04.2022  
Принята в печать / Accepted: 16.05.2022

Автор для связи: Диана Фикретовна Сергиенко, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия; [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru)

Corresponding author: Diana F. Sergienko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia; [gazken@rambler.ru](mailto:gazken@rambler.ru)

ORCID:

Д.Ф. Сергиенко (Sergienko D.F.), <https://orcid.org/0000-0002-0875-6780>

О.А. Башкина (Bashkina O.A.), <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

ПОДПИСКА

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ и инфекционные болезни

актуальные вопросы

### Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском Доме Бионика Медиа! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2022:

Годовая подписка (4 номера) 1804 руб. 00 коп.

Оформить подписку Вы можете на сайте [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону: 8 (495) 786-25-41 и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.



[www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru)

16+ Реклама

bionika media

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

## Распространенность и особенности профессионального выгорания у медицинских работников в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19

С.А. Бабанов, Н.Е. Лаврентьева, Т.А. Азовскова, Н.А. Острякова

Кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ проф. В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

## The prevalence and features of professional burnout among medical workers during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19

S.A. Babanov, N.E. Lavrentieva, T.A. Azovskova, N.A. Ostryakova

Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology n.a. Prof. V.V. Kosarev, Honored Scientist of the Russian Federation, Samara State Medical University, Samara, Russia

**Актуальность.** Профессиональное выгорание (ПВ) обычно определяют как синдром эмоционального истощения, деперсонализации и личностной дереализации, который может проявляться во многих профессиях, но прежде всего в помогающих. Общеизвестно, что лица, оказывающие медицинскую помощь пациентам, относятся к тем специалистам, которые больше всего подвержены риску эмоционального выгорания и психологической уязвимости. Во время пандемии COVID-19 психическое здоровье медицинских работников подвергалось различным факторам риска. Недавние исследования выявили высокие показатели ПВ среди сотрудников, работающих с пациентами с новой коронавирусной инфекцией.

**Цель исследования:** провести оценку и анализ уровней компонентов синдрома ПВ среди медицинских работников.

**Методы.** Для оценки и анализа уровней компонентов синдрома ПВ опрос по методу «Maslach Burnout» проведен среди медицинских работников COVID-госпиталей ( $n=201$ ); медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена ( $n=186$ ); медицинских работников многопрофильных стационаров ( $n=195$ ), а также контрольной группы ( $n=190$ ).

**Результаты.** Качественный анализ по методике Маслач (Maslach Burnout Inventory, MBI) установил, что у 11 (5,5%) медицинских работников COVID-госпиталей отмечается крайне высокий уровень ПВ. Это достоверно выше, чем у 1 (0,5%) медицинского работника амбулаторно-поликлинического звена ( $p<0,012$ ). У медицинских работников многопрофильных стационаров крайне высокого уровня выгорания зафиксировано не было. Частота встречаемости высокого уровня выгорания достоверно выше у медицинских работников COVID-госпиталей по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров ( $p<0,014$ ), но не было выявлено достоверных различий по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p<0,202$ ). Частота встречаемости среднего уровня выгорания достоверно выше у медицинских работников COVID-госпиталей по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров ( $p<0,004$ ), но не было выявлено достоверных различий по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p<0,161$ ). Выявлено, что частота встречаемости низкого уровня выгорания достоверно ниже у медицинских работников COVID-госпиталей по сравнению с таковыми многопрофильных стационаров ( $p<0,017$ ), но не выявлено достоверных различий по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p<0,096$ ). Частота встречаемости крайне низкого уровня выгорания у медицинских работников многопрофильных стационаров достоверно выше по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p<0,045$ ). Среди медицинских работников COVID-госпиталей не было зарегистрировано ни одного человека с крайне низким уровнем выгорания.

**Заключение.** Наиболее подверженными синдрому ПВ оказались медицинские работники COVID-госпиталей: 22,4% медицинских работников COVID-госпиталей имеют высокий и крайне высокий уровни выгорания, 41,3% – средний уровень и всего 36,3% медицинских работников имеют низкий уровень выгорания. Среди медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена 12,3% имеют высокий и крайне высокий уровни выгорания, 33,9% – средний уровень и 53,8% медицинских работников имеют низкий и крайне низкий уровни выгорания. Среди медицинских работников многопрофильных стационаров 8,2% имеют высокий уровень выгорания, 27,2% – средний и 64,6% медицинских работников имеют низкий и крайне низкий уровни выгорания.

**Ключевые слова:** профессиональное выгорание, медицинские работники

**Для цитирования:** Бабанов С.А., Лаврентьева Н.Е., Азовскова Т.А., Острякова Н.А. Распространенность и особенности профессионального выгорания у медицинских работников в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Фарматека. 2022;29(5):56–60. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.56-60

**Background.** Professional burnout (PB) is usually defined as a syndrome of emotional exhaustion, depersonalization and personal derealization, which can manifest itself in many professions, but primarily in helping ones. It is common knowledge that caregivers are among the professionals most at risk of burnout and psychological vulnerability. During the COVID-19 pandemic, the mental health of

healthcare workers has been exposed to various risk factors. Recent studies have found high PB rates among medical staff working with patients with novel coronavirus infection.

**Objective.** Assessment and analysis of the levels of the components of the burnout syndrome among medical workers.

**Methods.** To assess and analyze the levels of components of the PB syndrome, a Maslach Burnout survey was conducted among medical workers in COVID hospitals ( $n=201$ ); outpatient medical workers ( $n=186$ ); medical workers of multidisciplinary hospitals ( $n=195$ ), as well as the control group ( $n=190$ ).

**Results.** Qualitative analysis using the Maslach Burnout Inventory (MBI) found that 11 (5.5%) medical workers in COVID hospitals had extremely high levels of PB. This is significantly higher than that of 1 (0.5%) medical worker of the outpatient clinics ( $pa-c=0.012$ ). Medical workers of multidisciplinary hospitals did not have an extremely high level of burnout. The frequency of occurrence of a high level of burnout is significantly higher among medical workers in COVID hospitals compared with medical workers in multidisciplinary hospitals ( $pa-b=0.014$ ), but there were no significant differences compared with outpatient medical workers ( $pa-c=0.202$ ). The frequency of occurrence of the moderate level of burnout was significantly higher among medical workers in COVID hospitals compared with medical workers in multidisciplinary hospitals ( $pa-b=0.004$ ), but there were no significant differences compared with outpatient medical workers ( $pa-c=0.161$ ). It was found that the incidence of low burnout was significantly lower among medical workers in COVID hospitals compared with medical workers in multidisciplinary hospitals ( $pa-b=0.017$ ), but there were no significant differences compared to medical workers in outpatient clinics ( $pa-c=0.096$ ). The frequency of occurrence of an extremely low level of burnout among medical workers in multidisciplinary hospitals was significantly higher compared with medical workers in outpatient clinics ( $pb-c=0.045$ ). Among medical workers, COVID hospitals, no person with an extremely low level of burnout was registered.

**Conclusion.** Medical workers in COVID hospitals were the most susceptible to PB syndrome: 22.4% of medical workers in COVID hospitals had high and extremely high levels of burnout, 41.3% had a moderate level, and only 36.3% had a low level of burnout. Among outpatient healthcare workers, 12.3% had high and extremely high levels of burnout, 33.9% had a moderate level, and 53.8% – low and extremely low levels of burnout. Among medical workers in multidisciplinary hospitals, 8.2% had a high level of burnout, 27.2% – a moderate level, and 64.6% of medical workers – low and extremely low levels of burnout.

**Keywords:** professional burnout, medical workers

**For citations:** Babanov S.A., Lavrentieva N.E., Azovskova T.A., Ostryakova N.A. The prevalence and features of professional burnout among medical workers during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19. *Farmateka*. 2022;29(5):56–60. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2022.5.56-60

## Актуальность

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра эмоциональное выгорание – это синдром, концептуализированный как результат хронического стресса на рабочем месте, с которым не удалось справиться [1]. Он характеризуется тремя симптомами: эмоциональным истощением, деперсонализацией и личностной дерализацией. Среди профессионально обусловленных психических феноменов особое место отводится синдрому профессионального выгорания [2–5].

Первые работы по этой проблеме появились в 1970-е гг. в США. Американский психолог и психиатр Н.Д. Фреуденбергер в 1974 г. описал феномен, который наблюдал у себя и своих коллег (истощение, потеря мотиваций и ответственности), и назвал его «burnout» (выгорание) [6]. По В.В. Бойко, «эмоциональное выгорание» – «выработанный личностью механизм психологической защи-

ты в форме полного или частичного исключения эмоций (понижения их энергетики) в ответ на их избранные психотравмирующие воздействия [7]. По Т.В. Форманюк, «синдром эмоционального выгорания – специфический вид профессионального заболевания лиц, работающих с людьми» [8].

Профессиональное выгорание (ПВ) – это психологический термин, означающий негативную реакцию на хронический стресс на рабочем месте. Это происходит, когда люди отдают чрезмерное количество своего времени, энергии и усилий своей работе в течение длительного периода, не имея достаточного времени для физического или эмоционального восстановления [9].

Коронавирусная болезнь (COVID-19) впервые была выявлена в Ухане в Китае в декабре 2019 г. [10]. В ряде исследований подчеркнули сильное влияние пандемии COVID-19 на медицинских работников, особенно на лиц, принимавших активное участие в лечении пациентов с новой корона-

вирусной инфекцией, которые с самого начала были определены как одна из групп с самым высоким риском с точки зрения негативных последствий для физического и психического здоровья [11–13]. На начальном этапе пандемии медицинские работники столкнулись с множеством проблем, таких как ограниченные возможности лечения, страх заразить себя и своих близких, нехватка средств индивидуальной защиты, длительные рабочие нагрузки [14].

Стресс может приводить к неблагоприятным психическим последствиям: депрессии, тревоге, острому стрессу, посттравматическому стрессу и эмоциональному выгоранию. Все вышеперечисленное может негативно влиять на повседневное и социальное функционирование человека [15].

Решение проблемы ПВ медицинских работников важно для того, чтобы сохранить оптимальное здоровье пациентов. Медицинские работники, которые не в состоянии заботиться о своем

физическом и психическом здоровье, не подходят для лечения пациентов [16].

**Цель исследования:** провести оценку и анализ уровней компонентов синдрома ПВ среди медицинских работников COVID-госпиталей, медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена и медицинских работников многопрофильных стационаров во время пандемии COVID-19.

**Методы**

Исследование выполнено на кафедре профессиональных болезней и клинической фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ профессора К.В. Васильевича ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ и отделения профпатологии Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5» Кировского района. Для достижения цели исследования опрос и анализ были проведены среди медицинских работников COVID-госпиталей, оказывавших медицинскую помощь больным COVID-19 (n=201); медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена, оказывавших медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19 (n=186); медицинских работников многопрофильных стационаров, оказывавших медицинскую помощь по своему основному профилю, работавших в обычном режиме и периодически выявлявших пациентов с COVID-19

(n=195), а также контрольной группы (n=190). В контрольную группу вошли работники инженерно-технических и экономических специальностей, не связанные по профилю деятельности с работой в медицинских организациях (здоровые).

Для исследования уровней компонентов синдрома ПВ у представленных групп использован опросник выгорания Маслач (MBI – Maslach Burnout Inventory) [17, 18].

Все участники были ознакомлены с целями и задачами исследования и подписали информированное согласие на участие в нем. При статистической обработке достоверность различий определялась при помощи однофакторного дисперсного анализа (ANOVA) с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Dunnett. Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета «Statistica» (StatSoft, USA).

**Результаты**

После обработки результатов анкетирования медицинских работников COVID-госпиталей, оказывавших медицинскую помощь больным COVID-19; медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена, оказывавших медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19 и медицинских работников стационаров, оказывавших медицинскую помощь по своему основному профилю, работавших в обычном режиме и

периодически выявлявших пациентов с заболеванием новой коронавирусной инфекции COVID-19, нами проведены оценка и анализ уровней выраженности компонентов синдрома ПВ (см. таблицу).

Качественный анализ по методике Маслач (Maslach Burnout Inventory, MBI) установил, что у 11 (5,5%) медицинских работников COVID-госпиталей отмечен крайне высокий уровень ПВ. Это достоверно выше, чем у 1 (0,5%) медицинского работника амбулаторно-поликлинического звена (pa-c=0,012). У медицинских работников многопрофильных стационаров и у контрольной группы крайне высокого уровня выгорания зарегистрировано не было. Считаем, что пандемия коронавирусной инфекции не только представляет собой риск для физического здоровья, но и серьезно сказывается на психическом здоровье людей. Как уже отмечали многие авторы, пандемия оказала психическое воздействие на население в целом, но особенно на медицинских работников [19, 20].

При анализе частоты встречаемости высокого уровня выгорания определяется ее достоверное увеличение в группе медицинских работников COVID-госпиталей (pa-d<0,001), медицинских работников многопрофильных стационаров (pb-d=0,029) и медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена (pc-d<0,001) по сравнению с контрольной группой. При этом выявлено, что частота встречаемости высокого уровня выгорания достоверно выше у медицинских работников COVID-

Таблица Уровни выраженности компонентов синдрома ПВ медицинских работников

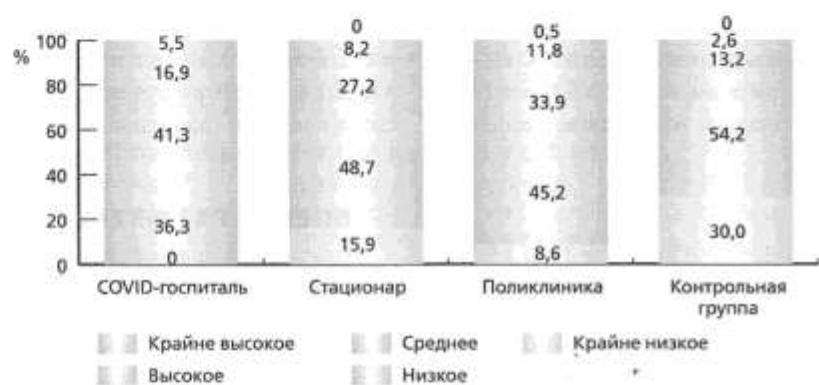
| Уровни выраженности ПВ           | COVID-госпиталь |       | Стационар |        | Поликлиника |       | Контрольная группа |       | p     | pa-b  | pa-c  | pb-c  |
|----------------------------------|-----------------|-------|-----------|--------|-------------|-------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                  | абс.            | %     | абс.      | %      | абс.        | %     | абс.               | %     |       |       |       |       |
| Крайне низкий уровень выгорания  |                 |       | 31        | 15,90  | 16          | 8,60  | 57                 | 30,00 | 0,001 |       |       | 0,045 |
| Низкий уровень выгорания         | 73              | 36,30 | 95        | 48,70  | 84          | 45,20 | 103                | 54,20 |       | 0,017 | 0,096 | 0,553 |
| Средний уровень выгорания        | 83              | 41,30 | 53        | 27,20% | 63          | 33,90 | 25                 | 13,20 |       | 0,004 | 0,161 | 0,191 |
| Высокий уровень выгорания        | 34              | 16,90 | 16        | 8,20   | 22          | 11,80 | 5                  | 2,60  |       | 0,014 | 0,202 | 0,313 |
| Крайне высокий уровень выгорания | 11              | 5,5   |           |        | 1           | 0,50  |                    |       |       |       | 0,012 |       |

Примечание. a – медицинские работники COVID-госпиталей, оказывавшие медицинскую помощь больным COVID-19; b – медицинские работники стационаров, оказывавшие медицинскую помощь по своему основному профилю, работавшие в обычном режиме и периодически выявлявшие пациентов с COVID-19; c – медицинские работники амбулаторно-поликлинического звена, оказывавшие медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и COVID-19; d – контрольная группа.

госпиталей по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров ( $p_a-b=0,014$ ), но не было выявлено достоверных различий по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p_a-c=0,202$ ). Это можно объяснить тем, что во время вспышки COVID-19 медицинские работники не только COVID-госпиталей, но и амбулаторно-поликлинического звена столкнулись с дополнительными проблемами, которые увеличили их восприимчивость к стрессу и выгоранию. В профессиональном плане медицинские работники должны справляться с быстро меняющейся политикой, адаптироваться к работе, выходящей за рамки их обычных возможностей, справляться со страхами и неуверенностью в отношении средств индивидуальной защиты [21]. Одновременно не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости высокого уровня выгорания при сравнении группы медицинских работников многопрофильных стационаров и медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена ( $p_b-c>0,313$ ).

При анализе частоты встречаемости среднего уровня ПВ определяется ее достоверное увеличение в группе медицинских работников COVID-госпиталей ( $p_a-d<0,001$ ), медицинских работников многопрофильных стационаров ( $p_b-d<0,001$ ) и медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена ( $p_c-d<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом выявлено, что частота встречаемости среднего уровня выгорания достоверно выше у медицинских работников COVID-госпиталей по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров ( $p_a-b=0,004$ ), но не было выявлено достоверных различий по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p_a-c=0,161$ ). Одновременно не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости среднего уровня выгорания при сравнении группы медицинских работников многопрофильных стационаров и медицинских работников амбу-

Рис. Уровни выраженности компонентов синдрома ПВ медицинских работников



латорно-поликлинического звена ( $p_b-c=0,191$ ).

При анализе частоты встречаемости низкого уровня выгорания определяется ее достоверное увеличение в группе медицинских работников COVID-госпиталей ( $p_a-d<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Одновременно не было выявлено достоверных различий по данной частоте встречаемости при сравнении группы медицинских работников многопрофильных стационаров ( $p_b-d=0,329$ ) и медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена ( $p_c-d=0,099$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом выявлено, что частота встречаемости низкого уровня выгорания достоверно ниже у медицинских работников COVID-госпиталей по сравнению с медицинскими работниками многопрофильных стационаров ( $p_a-b=0,017$ ), но не было выявлено достоверных различий по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p_a-c=0,096$ ). Одновременно не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости низкого уровня выгорания при сравнении группы медицинских работников многопрофильных стационаров и медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена ( $p_b-c=0,553$ ).

При анализе частоты встречаемости крайне низкого уровня выгорания определяется ее достоверное увеличение в группе медицинских работников многопрофильных стационаров ( $p_b-$

$d=0,002$ ) и медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена ( $p_c-d<0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Одновременно частота встречаемости крайне низкого уровня выгорания у медицинских работников многопрофильных стационаров достоверно выше по сравнению с медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена ( $p_b-c=0,045$ ). Обращает на себя внимание, что среди медицинских работников COVID-госпиталей не было зарегистрировано ни одного человека с крайне низким уровнем выгорания.

Результаты исследования выраженности ПВ по методике MBI в группах отражено на рисунке.

## Обсуждение

Наиболее подверженными синдрому ПВ оказались медицинские работники COVID-госпиталей: 22,4% из них имели высокий и крайне высокий уровни выгорания, 41,3% – средний и всего 36,3% медицинских работников имели низкий уровень выгорания.

Среди медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена 12,3% имели высокий и крайне высокий уровни выгорания, 33,9% – средний и 53,8% медицинских работников имели низкий и крайне низкий уровни выгорания.

Среди медицинских работников многопрофильных стационаров 8,2% имели высокий уровень выгорания, 27,2% – средний и 64,6% медицинских работников имели низкий и крайне низкий уровни выгорания.

## Заклучение

Таким образом, медицинские работники, осуществлявшие медицинскую помощь в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, в т.ч. работавшие в COVID-госпитале, подвергались воздействию комплекса

стрессогенных факторов, приводивших к развитию синдрома эмоционального (профессионального) выгорания, что ставит задачу продолжать исследования эмоционального состояния медицинских работников с целью своевременного проведения профи-

лактического лечения для сохранения здоровья медицинских работников.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ICD-11—ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cited 2021 May 27]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
2. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении. Учебное пособие. СПб., 2015. 300 с. [Boйко V.V. Syndrome of «emotional burnout» in professional communication. Tutorial. SPb., 2015. 300 p. (In Russ.).]
3. Ронгинская Т.И. Синдром выгорания в социальных профессиях. Психологический журнал. 2002;23(3):85–95. [Ronginskaya T.I. Burnout syndrome in social professions. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2002;23(3):85–95. (In Russ.).]
4. Водольянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб., 2016. 258 с. [Vodoryanova N.E., Starchenkova E.S. Burnout syndrome: diagnosis and prevention. SPb., 2016. 258 p. (In Russ.).]
5. Бойко В.В. Правила эмоционального поведения. СПб., 1998. [Boйко V.V. Rules of emotional behavior. SPb., 1998. (In Russ.).]
6. Freudenberg H.J. Staff burnout. *J Social Issues*. 1974;30:159–65.
7. Thorsen V.C., Tharp A.L.T., Meguid T. High rates of burnout among maternal health staff at a referral hospital in Malawi: A cross-sectional study. *BMC Nurs* [Internet]. BioMed Central; 2011;10:9.
8. Форманюк Т.В. Синдром эмоционального сгорания как показатель профессиональной дезадаптации учителя. *Вопросы психологии*. 1994;6:57–63. [Formanyuk T.V. Emotional burnout syndrome as an indicator of teacher's professional maladaptation. *Voprosy psikhologii*. 1994;6:57–63. (In Russ.).]
9. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–207. Doi: 10.1056/NEJMoa2001316. pmid:31995857.
10. Wu Y., Wang J., Luo C., Qian Y. A comparison of burnout frequency among oncology physicians and nurses working on the frontline and usual wards during the COVID-19 epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manag*. 2020;60:e60–5. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008.
11. Matsuo T., Kobayashi D., Taki F., et al. Prevalence of health care worker burnout during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Japan. *JAMA. Netw Open* 2020;3:e2017271. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17271.
12. Khalafallah A.M., Lam S., Gami A., et al. A national survey on the impact of the COVID-19 pandemic upon burnout and career satisfaction among neurosurgery residents. *J Clin Neurosci*. 2020;80:137–42. Doi: 10.1016/j.jocn.2020.08.012.
13. Ronginskaya T.I. Burnout syndrome in social professions. *Psychol J*. 2002;23(3):85–95.
14. Острякова Н.А., Бабанов С.А. Предикторы эмоционального выгорания у медицинских работников в период пандемии COVID-19. *Самара, 2021. 12 с.* [Ostryakova N.A., Babanov S.A. Predictors of emotional burnout among medical workers during the COVID-19 pandemic. Samara, 2021. 12 p. (In Russ.).]
15. Maslach C., Jackson S.E. Maslach Burnout Inventory Manual, 2nd ed.; Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, USA, 1986.
16. Maslach C., Jackson S.E., Leiter M.P. Maslach Burnout Inventory Manual, 3rd ed.; Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, USA, 1996.
17. Qiu J, Shen B., Zhao M., et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100213. Doi: 10.1136/gpsych-2020-100213.
18. Bellizzi S., Fiamma M., Arru L., et al. COVID-19: The daunting experience of health workers in Sardinia, Italy. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(9):1118–19. Doi: 10.1017/ice.2020.149.
19. Guanche H. COVID-19. A challenge for healthcare professionals. *M&Dicas*. 2020;19:e3284.
20. Maunder R., Hunter J. *Love, Fear and Health: How Our Attachments to Others Shape Health and Health Care*. Toronto, University of Toronto Press, 2015.
21. Shanafelt T., Ripp J., Trockel M. Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2020;323(21):2133–2134. Doi: 10.1001/jama.2020.5893.

Поступила / Received: 25.04.2022

Принята в печать / Accepted: 23.05.2022

Автор для связи: Наталья Евгеньевна Лаврентьева, к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии им. заслуженного деятеля науки РФ проф. В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; [lavrenteva.natalia@yandex.ru](mailto:lavrenteva.natalia@yandex.ru)

Corresponding author: Natalya E. Lavrentieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology n.a. Prof. V.V. Kosarev, Honored Scientist of the Russian Federation, Samara State Medical University, Samara, Russia; [lavrenteva.natalia@yandex.ru](mailto:lavrenteva.natalia@yandex.ru)

## ORCID:

С.А. Бабанов (Babanov S.A.), <https://orcid.org/0000-0002-1667-737X>

Н.Е. Лаврентьева (Lavrentieva N.E.), <https://orcid.org/0000-0002-7571-0328>

Т.А. Азовскова (Azovskova T.A.), <https://orcid.org/0000-0002-0295-6888>

Н.А. Острякова (Ostryakova N.A.), <https://orcid.org/0000-0001-5459-691X>

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.61-65>**Особенности и факторы тайм-менеджмента студентов медицинских вузов**Т.И. Бонкало<sup>1</sup>, С.В. Шмелева<sup>2,3</sup>, Н.В. Белякова<sup>2</sup>, Т.Е. Сиверкина<sup>4</sup><sup>1</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, Москва, Россия<sup>2</sup> Московский университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского, Москва, Россия<sup>3</sup> Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия<sup>4</sup> Государственный университет управления, Москва, Россия**Features and factors of time management of medical students**T.I. Bonkalo<sup>1</sup>, S.V. Shmeleva<sup>2,3</sup>, N.V. Belyakova<sup>2</sup>, T.E. Siverkina<sup>4</sup><sup>1</sup> Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia<sup>2</sup> K.G. Razumovsky Moscow University of Technology and Management, Moscow, Russia<sup>3</sup> Moscow State Pedagogical University, Moscow, Russia<sup>4</sup> State University of Management, Moscow, Russia

**Обоснование.** Проблемы совершенствования тайм-менеджмента обучающихся на первых курсах медицинских вузов являются актуальными в связи как с измененной образовательной парадигмой, ориентированной на усиление самостоятельности в профессиональном образовании, так и с обстоятельствами вынужденного перехода высшего образования на дистанционные формы в период пандемии.

**Цель исследования:** выявить особенности и факторы тайм-менеджмента студентов медицинских вузов.

**Методы.** В исследовании особенностей и факторов тайм-менеджмента приняли участие 148 студентов 1–2-х курсов, которые были условно разделены на две контрастные группы: студенты, оценившие свои успехи в учебной деятельности как удовлетворительные и неудовлетворительные.

**Результаты.** Сравнительный анализ тайм-менеджмента студентов двух исследовательских групп показал, что чувство удовлетворенности своими учебными достижениями во многом обусловлено способностями контролировать свое время и рационально использовать его. Чувство времени, умение его контролировать в свою очередь развиваются у тех студентов, кто имеет высокий волевой потенциал и потребность в планировании и моделировании своей учебной деятельности и жизнедеятельности в целом.

**Заключение.** Можно сделать вывод о необходимости и целесообразности включения в программы профессиональной подготовки будущих врачей специальных занятий, которые могут проходить в онлайн-режиме, по повышению и совершенствованию тайм-менеджмента, чувства времени, умений временной саморегуляции своего поведения и учебной деятельности.

**Ключевые слова:** тайм-менеджмент, саморегуляция, волевой потенциал, чувство времени, контроль времени, умение рационально использовать время.

**Для цитирования:** Бонкало Т.И., Шмелева С.В., Белякова Н.В., Сиверкина Т.Е. Особенности и факторы тайм-менеджмента студентов медицинских вузов. Фарматека. 2022;29(5):61–65. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.61-65

**Background.** The problems of improving the time management of the first-year medical students are relevant both in connection with the changed educational paradigm, focused on strengthening independence in professional education, and with the settings of the forced transition of higher education to distance forms during the pandemic.

**Objective.** Identification of the features and factors of time management of medical students.

**Methods.** The study of features and factors of time management involved 148 1st-2nd year students who were conditionally divided into two contrasting groups: students who rated their progress in educational activities as satisfactory and unsatisfactory.

**Results.** A comparative analysis of the time management of students of two study groups showed that the feeling of satisfaction with their educational achievements is largely attributable to the ability to control their time and use it rationally. A sense of time, the ability to control it, in turn, develop in those students who have a high volitional potential and the need to plan and model their educational activities and life in general.

**Conclusion.** It can be concluded that it is necessary and advisable to include special classes in the professional training programs of future doctors, including online programs, to improve time management, sense of time, skills of time self-regulation of one's behavior and educational activities.

**Keywords:** time management, self-regulation, volitional potential, sense of time, time control, ability to use time rationally

**For citations:** Bonkalo T.I., Shmeleva S.V., Belyakova N.V., Siverkina T.E. Features and factors of time management of medical students. Pharmateca. 2022;29(5):61–65. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.61-65

**Введение**

По мнению И.А. Ларноновой, в современном мире выдвигаются боль-

шие требования к системе профессиональной подготовки будущих специалистов во всех областях жизнедея-

тельности. Востребованными специалистами на рынке труда сейчас являются не только закончившие и получившие

диплом о высшем образовании вечерние студенты, обладающие профессиональными компетенциями и умеющие применять необходимые знания, умения и навыки на практике, но и грамотно организовывающие свое время и деятельность. Проблема обучения студентов в процессе профессиональной подготовки навыку планирования своей профессиональной деятельности и умению управлять своим временем является актуальной на сегодняшний день [1, 2].

В.Ф. Токарев считает, что тайм-менеджмент студентов может рассматриваться как один из основных аспектов самоменеджмента студента, т.е. его умение организовывать свою деятельность и свое время [3].

П.Ф. Дрюкер говорит о том, что в отечественной психологии термин «самоменеджмент» тождествен термину «самоорганизация». В более широком смысле задачей самоменеджмента и самоорганизации личности является последовательное и целенаправленное использование определенных, уже испытанных в повседневной практике методов деятельности, чтобы свое время было использовано максимально эффективно.

С другой точки зрения, тайм-менеджмент студентов может рассматриваться как синоним их самоорганизации, т.к., по мнению Т.В. Майдановой, основной целью самоменеджмента является максимально эффективная реализация возможностей личности самой личностью в преодолении внешних трудностей, рационально используя свое время. Были выделены такие этапы в управлении деятельностью, как постановка целей и задач, организация их выполнения, оценка проделанной работы, которые отражают в себе основу технологий тайм-менеджмента [4].

М.А. Чернышева обращает внимание на то, что независимо от того, может ли понятие «тайм-менеджмент» заменить понятия «самоменеджмент» и «самоорганизация» или оно является лишь их важной составляющей, в современном мире человек, профессионально подкованный и умеющий управлять своим временем, востребован на рынке труда больше, чем про-

сто компетентный в своей профессиональной области специалист, т.е. рациональное использование времени является важным аспектом любой профессиональной деятельности. Помимо того, что тайм-менеджмент важен в карьере и учебным заведениям, предоставляющим профессиональную подготовку, следует обучать его основам будущих специалистов в целях повышения уровня востребованности на рынке труда выпускаемых профессионалов, техники управления временем помогают студентам непосредственно и в процессе обучения, давая им возможность грамотно распределять нагрузку и наиболее эффективно использовать время в процессе освоения новых дисциплин [5–7].

Каждый человек по-своему организует время, это зависит от его психологических особенностей восприятия и реакции на внешние изменения и поставленные задачи. Например, ситуация нехватки времени (цейтнота) мобилизует, способствуя решению поставленной задачи и увеличению результативности, а кому-то лишь затрудняет работу, понижая уровень производительности [8].

По мнению Н.А. Зайцевой, понимание и определение подходящего для себя типа организации времени студентом очень важно, т.к. это способствует увеличению его работоспособности и пригодится не только при устройстве на работу и становлении себя как профессионала своего дела, но и в процессе обучения, помогая грамотно распределять задания и время на их выполнение, тем самым создавая комфортные условия для своего развития и стабильный положительный эмоциональный фон, лишенный стрессов и переживаний [9].

С. Иванова и Д. Болдогосв считают, что помимо типа организации времени человеку стоит определить и другие не менее важные личностные особенности, такие как отношение к внешним раздражающим и отвлекающим факторам, внутреннее восприятие информации, умение выполнять несколько дел одновременно, переключаемость внимания и другие, а также важным аспектом может стать отнесение себя к определенному хронотипу [10].

При высоких учебных нагрузках студенту необходимо умение рационально распределять свое время, чтобы избежать возникновения тревожности и беспокойства, с одной стороны, а с другой – получить то качество образования, которое требует от него будущая профессия [11]. В современных условиях изменения парадигмы высшего образования, когда за его основу берется положение о том, что студент учится сам, а не о том, что его учат, актуализируется проблема тайм-менеджмента студентов. Особо острой данная проблема представляется для студентов медицинских вузов, т.к. профессиональная подготовка будущих врачей имеет свою специфику, заключающуюся в особых требованиях к ее профессиональной составляющей и конечному практико-ориентированному результату. Увеличение нагрузки на самостоятельное изучение достаточно большого объема специальных медицинских знаний может стать источником возникновения определенных пробелов в таких знаниях, что не приемлемо для выпускника медицинского вуза.

Именно тайм-менеджмент студентов – будущих врачей становится фактором успешного внедрения в медицинское образование новой образовательной парадигмы.

**Цель исследования:** выявить особенности и факторы тайм-менеджмента студентов медицинских вузов.

### Методы

В исследовании, в котором приняли участие 148 студентов медицинских вузов, обучающихся на 1–2-м курсах в возрасте от 17 до 20 лет, проходило как в очном формате, так и в онлайн-режиме в период пандемии COVID-19: в периоды ввода ограничений и их ослабления, связанных с эпидемиологической обстановкой в Москве. Исследование осуществлялось с помощью специально разработанной анкеты, ориентированной на выявление отношения студентов к дистанционным формам обучения, а также с помощью отобранного комплекса диагностических методик: тест «Обладаете ли вы чувством времени?» (ОЛВЧВ; цель – оценить уровень умения чувствовать время); методика «Контроль



времени» (КВ; цель – определить уровень умения контролировать время); тест «Умение рационально использовать время (УРИВ; цель – определить уровень умения рационально использовать время); методика «Стиль саморегуляции поведения» (ССП; автор – Моросанова В.И; цель – определить общий уровень саморегуляции); методика «Волевой потенциал личности» (ВПЛ; автор – Сизанов А.; цель – определить уровень волевого потенциала личности).

Статистические методы исследования включали в как распределение студентов по определенному признаку, так и сравнительный (с использованием U-критерия Манна–Уитни) и корреляционный (коэффициент корреляции по Спирмену) анализы.

## Результаты

В результате опроса студентов было, во-первых, выявлено, что переход на дистанционную форму обучения вызвал у многих из них чувство беспокойства и тревоги, связанное со страхом недополучить необходимые знания: только 22,30% студентов отметили, что новый формат обучения никак не повлиял на их состояние.

Во-вторых, вся исследовательская выборка была разделена на две группы, состоявшие из студентов, кто оценивал эффективность своей учебной деятельности как удовлетворительную ( $n=69$ ) и неудовлетворительную ( $n=79$ ).

На втором этапе исследования был проведен сравнительный анализ среднегрупповых показателей тайм-менеджмента студентов.

Установлено, что большинство студентов, оценивших эффективность своей учебной деятельности в условиях онлайн-обучения как удовлетворительную, так и неудовлетворительную, характеризуются средним уровнем развития умений контролировать свое время (рис. 1).

Для них характерно чувство неудовлетворенности текущим состоянием дел и стремление что-то изменить, однако такое стремление ничем не подкреплено, вследствие чего состояние психологического дискомфорта может только усугубляться. Качественный

Рис. 1. Распределение студентов двух исследовательских групп по уровню развития умений контролировать свое время (%)



Рис. 2. Распределение студентов двух исследовательских групп по уровню развития умений рационально использовать свое время (%)



анализ эмпирических данных показал, что неудовлетворенность своими учебными достижениями в ситуации дистанционного обучения коррелирует с неразвитой способностью контролировать свое время, чувствовать его и рационально использовать.

Так, схожие результаты получены в процессе исследования умений студентов медицинских вузов рационально использовать время (рис. 2).

Среди студентов, кто удовлетворительно оценил свои успехи в обучении в условиях дистанционного образования, большинство (46,38%) составляют те из них, кто характеризуется высоким уровнем умений рационально использовать свое время. Они имеют достаточно высокий уровень самоменеджмента, что отражается на их умении планировать свою деятельность, последовательно реализовывать такой план, корректировать его в зависимости от складывающихся внешних

обстоятельств. В другой же группе достаточно большое количество студентов не обладают такими умениями: почти треть (27,85%) из них находятся во власти внешних обстоятельств, не видя дальнейших перспектив и возможностей рационально планировать и использовать свое время.

В результате корреляционного анализа были выявлены статистически достоверные взаимосвязи между особенностями тайм-менеджмента студентов и их саморегуляцией своей деятельности (см. таблицу).

## Обсуждение

Тайм-менеджмент во многом обусловлен потребностью личности студентов планировать свою деятельность, ставить перед собой адекватные цели, находить средства и способы их достижения: показатели планирования положительно коррелируют и с показателями чувства времени ( $r=0,487$ ;

Таблица Результаты корреляционного анализа показателей тайм-менеджмента студентов и особенностей саморегуляции их деятельности, волевого потенциала их личности

| Показатели                  | Чувство времени | Умение контролировать время | Умение рационально использовать время |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Планирование                | 0,487***        | 0,552***                    | 0,661***                              |
| Моделирование               | 0,154           | 0,211*                      | 0,201*                                |
| Программирование            | 0,173           | 0,164                       | 0,288**                               |
| Оценивание                  | 0,202*          | 0,433***                    | 0,474***                              |
| Гибкость                    | 0,393**         | 0,161                       | 0,267*                                |
| Общий уровень саморегуляции | 0,251*          | 0,311**                     | 0,382**                               |
| Волевой потенциал личности  | 0,156           | 0,671***                    | 0,669***                              |

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001

p<0,001), и умений контролировать свое время (r=0,552; p<0,001), и умений рационально его использовать (r=0,661; p<0,001).

Способность студентов медицинских вузов анализировать и выделять значимые условия достижения поставленных целей, в т.ч. и целей учебной деятельности, влияет на развитие у них умений контролировать свое время (r=0,211; p<0,05) и рационально использовать его (r=0,201; p<0,05).

Потребность в адекватной оценке себя и своей деятельности также является одним из факторов самоменеджмента студентов.

Особо следует уделить внимание результатам исследования общего волевого потенциала студентов.

Было выявлено, что, чем выше сила воли, навыки владения собой и волевого регулирования своей деятельности, тем легче студентам адаптироваться к измененным условиям, вследствие чего

повышается уровень удовлетворенности своими учебными достижениями.

### Заключение

Результаты проведенного исследования убедительно доказывают необходимость и целесообразность организации специальной психологической помощи студентам, обучающихся на первых курсах медицинских вузов, в организации своего времени и учебной деятельности.

Помощь может осуществляться в дистанционном режиме в виде индивидуальных и подгрупповых занятий, на которых акцент делается на информировании студентов о тайм-менеджменте, целеполагании, роли самоорганизованности и самостоятельности в освоении учебного и практико-ориентированного материала. На таких занятиях студенты знакомятся с приемами саморегуляции, планирования и программирования своего

времени, составления хронометрии, формулирования адекватных ближних и дальних целей.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Т.И. Бонкало, С.В. Шмелева. Сбор и обработка материала – Н.В. Белякова. Статистическая обработка данных – Т.И. Бонкало, Т.Е. Сиверкина. Написание текста – Т.И. Бонкало. Редактирование – С.В. Шмелева.

**Contribution of authors.** Study concept and design – T.I. Bonkalo, S.V. Shmeleva. Collection and processing of material – N.V. Belyakova. Statistical analysis – T.I. Bonkalo, T.E. Siverkina. Writing the text – T.I. Bonkalo. Editing – S.V. Shmeleva.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Друкер П.Ф. Энциклопедия менеджмента. М.: Вильямс, 2004. 432 с. [Drucker P.F. *Encyclopedia of Management*. M.: Williams, 2004. 432 p.]
2. Ларионова И.А. Самореализация как системообразующий фактор интегративной профессиональной подготовки специалистов. Педагогическое образование в России. 2011;4:18–27. [Larionova I.A. *Self-realization as a backbone factor of integrative professional training of specialists*. *Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii*. 2011;4:18–27. (In Russ.)]
3. Токарев В.Ф. Управление изменениями и психологическая инерция. Управление человеческим потенциалом. 2014;3(39):170–83. [Tokarev V.F. *Change management and psychological inertia*. *Upravlenie chelovecheskim potentsialom*. 2014;3(39):170–83. (In Russ.)]
4. Майданова Т.В. Самоменеджмент как условие самореализации студентов. Педагогическое образование в России. 2013;2:27–30. [Maidanova T.V. *Self-management as a condition for self-realization of students*. *Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii*. 2013;2:27–30. (In Russ.)]
5. Бонкало Т.И., Феоктистова С.В., Шмелева С.В., Логачев Н.В. Особенности профессиональной подготовленности лиц с ОВЗ как конкурентоспособных специалистов. Вестник Тверского государственного университета. Серия: Педагогика и психология. 2020;4(53):168–75. [Bonkalo T.I., Feoktistova S.V., Shmeleva S.V., Logachev N.V. *Features of the professional readiness of persons with disabilities as competitive specialists*. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta*. Seriya: Pedagogika i psikhologiya. 2020;4(53):168–75. (In Russ.)]
6. Чернышова М.А. Тайм-менеджмент в системе планирования профессиональной деятельности будущих менеджеров. Сборник трудов Международной научно-практической конференции. Под ред. Чигишевой О.П. Ростов-на-Дону, 2013. С. 152–164. [Chernyshova M.A. *Time management in the system of planning the professional activities of future managers*. *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference*. Ed. by O.P. Chigisheva. Rostov-on-Don, 2013. P 152–164. (In Russ.)]
7. Шмелева С.В., Логачев Н.В., Бонкало Т.И. Индивидуально-личностные факторы профессиональной подготовки лиц с инвалидностью т ограниченными возможностями здоровья как конкурентоспособных специалистов по адаптивной физической культуре. Научные исследования и разработки.

- Социально-гуманитарные исследования и технологии. 2019;8(1):81–87. [Shmeleva S.V., Logachev N.V., Bonkalo T.I. Individual and personal factors of professional training of people with disabilities and health limitations as competitive specialists in adaptive physical culture. *Nauchnye issledovaniya i razrabotki. Sotsial'no-gumanitarnye issledovaniya i tekhnologii*. 2019; 8(1):81–87. (In Russ.)].
8. Зайцева Н.А. Менеджмент в сервисе и туризме. М.: Форум-Инфра-М, 2012. 368 с. [Zaitseva N.A. *Management in service and tourism*. М.: Forum-Infra-M, 2012. 368 p. (In Russ.)].
9. Зайцева Н.А. Научно-практические аспекты применения тайм-менеджмента для повышения профессиональной конкурентоспособности выпускников вузов. Педагогическое образование в России. 2016;3(8):33–49. [Zaitseva N.A. Scientific and practical aspects of the use of time management to improve the professional competitiveness of university graduates. *Pedagogicheskoe obrazovanie v Rossii*. 2016;3(8):33–49. (In Russ.)].
10. Иванова С., Болдогов Д. Личная эффективность на 100%. Сбросить балласт, найти себя. М.: Альпина Паблишер, 2012. 208 с. [Ivanova S., Boldogov D. *Personal effectiveness at 100%. Drop the ballast, find yourself*. М.: Alpina Publisher, 2012. 208 p. (In Russ.)].
11. Streikov V.I., Zavarzina O.O., Shmeleva S.V., et al. Psychological barriers in college teachers career «helping professions» Research J Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2016;7(1):1938–1945.

Поступила / Received: 29.03.2022

Принята в печать / Accepted: 29.04.2022

Автор для связи: Светлана Васильевна Шмелева, д.м.н., профессор, Московский университет технологий и управления им. К.Г. Разумовского; Московский педагогический государственный университет, Москва, Россия; 89151479832@mail.ru

Corresponding author: Svetlana V. Shmeleva, Dr. Sci. (Med), Professor, K.G. Razumovsky Moscow University of Technology and Management; Moscow State Pedagogical University, Moscow, Russia; 89151479832@mail.ru

#### ORCID:

Т.И. Бонкало (T.I. Bonkalo), <https://orcid.org/0000-0003-0887-4995>

С.В. Шмелева (S.V. Shmeleva), <https://orcid.org/0000-0003-0390-194X>

Н.В. Белякова (N.V. Belyakova), <https://orcid.org/0000-0001-7116-9389>

Т.Е. Сиверкина (T.E. Siverkina), <https://orcid.org/0000-0002-2773-4835>

© Коллектив авторов, 2022

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.66-69>

## Впервые выявленный туберкулез легких у пациента с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения: возможности терапии

Н.В. Багишева<sup>1</sup>, А.В. Мордык<sup>1,2</sup>, И.А. Викторова<sup>1</sup>, М.В. Моисеева<sup>1</sup>, С.В. Ситникова<sup>3</sup>, А.Р. Ароян<sup>1,4</sup><sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия<sup>3</sup> Клинический противотуберкулезный диспансер № 4, Омск, Россия<sup>4</sup> Клинический противотуберкулезный диспансер, Омск, Россия

## New-onset pulmonary tuberculosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease, angina pectoris: treatment options

N.V. Bagisheva<sup>1</sup>, A.V. Mordyk<sup>1,2</sup>, I.A. Viktorova<sup>1</sup>, M.V. Moiseeva<sup>1</sup>, S.V. Sitnikova<sup>3</sup>, A.R. Aroyan<sup>1,4</sup><sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia<sup>2</sup> National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia<sup>3</sup> Clinical TB Dispensary №4, Omsk, Russia<sup>4</sup> Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

**Обоснование.** Значимость своевременной диагностики впервые выявленного туберкулеза (ТБ) легких в современной клинической практике не вызывает сомнений. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС, стенокардия напряжения) взаимно усугубляют течение друг друга и ухудшают состояние пациента, негативно влияя на прогноз.

**Описание клинического случая.** Целью разбора данного клинического случая стало изучение особенностей клинических проявлений, диагностических исследований и терапии пациента с впервые выявленным ТБ легких и коморбидной легочно-сердечной патологией: ХОБЛ и стабильная ИБС (стенокардия напряжения). В данном клиническом случае у пациента имелось сочетание ХОБЛ и стабильной ИБС (стенокардии напряжения), также был диагностирован впервые выявленный ТБ. У пациента отмечались общая симптоматика, характерная для ТБ, ХОБЛ и стабильной ИБС (стенокардии напряжения), характерные изменения лабораторных и инструментальных методов исследования. Лечение впервые выявленного ТБ в условиях КПТД по режиму I. Пациент принимал комбинированные бронходилатирующие препараты: ДДАХ+ДДБА (тиотропия бромид/олодатерол); антиишемическую терапию: недигидроперидиновые антагонисты кальция (НДАК, верапамил) и триметазидин.

**Заключение.** На фоне антиишемической терапии с использованием НДАК и миокардиального цитопротектора (триметазидин) достигнута минимизация приступов загрудинных болей при достаточном ритм урежающем эффекте.

**Ключевые слова:** впервые выявленный туберкулез легких, хроническая обструктивная болезнь легких, стабильная ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, коморбидная патология

**Для цитирования:** Багишева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Моисеева М.В., Ситникова С.В., Ароян А.Р. Впервые выявленный туберкулез легких у пациента с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения: возможности терапии. Фарматека. 2022;29(5):66–69. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.66-69

**Background.** The importance of timely diagnosis of new-onset pulmonary tuberculosis (TB) in modern clinical practice is beyond doubt. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and stable coronary artery disease (CAD, angina pectoris) mutually aggravate each other and worsen the patient's condition, negatively affecting the prognosis.

**Description of the clinical case.** The objective of the analysis of this clinical case included evaluation of the features of clinical manifestations, diagnostic tests and therapy in a patient with new-onset pulmonary TB and comorbid pulmonary-cardiac pathology: COPD and stable coronary artery disease (angina pectoris). In this clinical case, the patient had a combination of COPD and stable coronary artery disease (angina pectoris), and was also diagnosed with new-onset TB. The patient had general symptoms characteristic of TB, COPD and stable coronary artery disease (angina pectoris), characteristic changes in the results of laboratory and instrumental diagnostic methods. Treatment of new-onset TB was conducted according to regimen I at the settings of Clinical TB Dispensary. The patient took combined bronchodilator drugs: LAMA + LABA (tiotropium bromide/olodaterol); anti-ischemic therapy: non-dihydropyridine calcium antagonists (NDCA, verapamil) and trimetazidine.

**Conclusion.** Against the background of anti-ischemic therapy with the use of NDCA and a myocardial cytoprotector (trimetazidine), the minimization of attacks of retrosternal pain with a sufficient rhythm-reducing effect was achieved.

**Keywords:** newly diagnosed pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease, stable coronary artery disease, angina pectoris, comorbid pathology

**For citations:** Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Moiseeva M.V., Sitnikova S.V., Aroyan A.R. New-onset pulmonary tuberculosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease, angina pectoris: treatment options. Farmateka. 2022;29(5):66–69. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.66-69

## Обоснование

Клинические рекомендации лечения отдельных нозологий, таких как впервые выявленный туберкулез (ТБ) легких, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, активно внедряются в клиническую практику [1–5]. Проблема ведения больных при сочетании трех представленных выше нозологий недостаточно изучена и аргументирована в выборе средств, нуждается в детализации и дополнительной разработке. Это обусловлено и тем, что лечение больных ТБ требует длительного, непрерывного и одновременного приема нескольких антибактериальных препаратов, которые помимо терапевтического эффекта нередко оказывают повреждающее действие непосредственно на миокард, ухудшая гемодинамические параметры [5], усугубляя ишемию миокарда. До настоящего времени остаются малоизученными варианты терапии стабильной ИБС (стенокардии напряжения), ее эффективности и переносимости на фоне одновременного лечения впервые выявленного туберкулеза легких и ХОБЛ [6–9].

Целью разбора данного клинического случая стало изучение особенностей диагностики и выбора терапии у пациента с впервые выявленным ТБ легких, ХОБЛ и стабильной ИБС, стенокардией напряжения.

## Клинический пример

Пациент Р. 65 лет был доставлен в пульмонологическое отделение БУЗОО ГК БСМП № 2 по неотложной помощи. Жалобы на постоянную одышку смешанного характера, усиливавшуюся при незначительной физической нагрузке, боли в грудной клетке при незначительной физической нагрузке, кашель с гнойной вязкой мокротой в небольшом количестве, общую слабость, быструю утомляемость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, дневную сонливость и плохой сон ночью. Из анамнеза известно, что кашель беспокоит около 28 лет, одышка – 14 лет. Курит 45 лет по 1 пачке сигарет в день. Анамнез курения – 45 пачка/лет.

Аллергологический анамнез не отягощен. Туберкулез, контакт с инфекционными больными ранее отрицает. В течение 30 лет работал вулканизаторщиком. Наследственность не отягощена. ХОБЛ – 15 лет, постоянно принимает ипратропия бромид 20 мг 4 раза в сутки. Стабильная ИБС. Стенокардия напряжения функционального класса (ФК) II – 7 лет, постоянно принимает бисопролол 5 мг/утро, амлодипин 5 мг/вечер. Инфаркты миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения отрицает.

Объективно: бледность кожи, диффузный цианоз, аускультативно в легких жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) 29 в мин, SpO<sub>2</sub> – 90%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 100 в минуту. Артериальное давление (АД) 145/90 мм рт.ст. Клинический анализ крови: лейкоциты –  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин (Hb) – 172 г/л, СОЭ – 26 мм/ч, палочкоядерные – 4, эозинофилы – 4, сегментоядерные – 74, лимфоциты – 10, моноциты – 8%.

Данные спирометрии: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – 20,7%, тест Тиффно – 0,41. САТ-тест – 20 баллов. Степень одышки по mMRC – 4-я степень.

Рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях: слева во втором межреберье участок затемнения средней интенсивности диаметром 3,0 на 3,5 см с нечеткими контурами и участком просветления до 5 мм в диаметре, повышение воздушности легочной ткани в нижележащих отделах легких, участки пневмосклероза.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС – 104 уд/мин, Депрессия косонисходящая сегмента ST – 2,2 мм (I, V5–V6).

Тропонины T, I – отрицательно.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: синусовая тахикардия. Редкая (11) одиночная желудочковая экстрасистолия. Диагностически значимое смещение сегмента ST – 2,0–2,2 мм (связь с нагрузкой).

Диагноз при поступлении. Основной: ХОБЛ тяжелой степени, группа D, обострение. Внебольничная левосторонняя верхнедолевая пневмо-

ния. Эмфиземалегких. Пневмосклероз. Дыхательная недостаточность (ДН) II степени. Сопутствовавшие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II (NYHA). Гипертоническая болезнь III стадия. Артериальная гипертензия 1-й степени, риск 4 (очень высокий).

Назначена антибактериальная терапия цефалоспорином III поколения 1,0 г 2 раза в сутки. Ипратропия бромид: способ доставки – небулайзерная терапия. Антиишемическая терапия: бисопролол 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, изосорбида динитрат по требованию. При дальнейшем обследовании в мокроте методами простой бактериоскопии обнаружены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ+).

Клинический диагноз. Основной: Инфильтративный ТБ легких, левосторонний, верхнедолевой, в фазе инфильтрации, микобактерии ТБ (МБТ)+. ХОБЛ тяжелой степени, группа D. Пневмосклероз. Эмфизема легких. ДН II. Сопутствовавшие заболевания: ИБС. Стенокардия напряжения ФК II (NYHA). Гипертоническая болезнь III стадия. Артериальная гипертензия 1-й степени, риск 4 (очень высокий). Пациент переведен в клинический противотуберкулезный диспансер (КПТД).

В условиях КПТД пациент Р. получал химиотерапию по режиму I: изониазид 0,6 г/сут, рифампицин 0,6 г/сут, этамбутол 1,2 г/сут, пиперазинид 1,5 г/сут: интенсивная фаза – 60 доз. Терапия сопровождения для коррекции ХОБЛ была следующей: отказ от курения, ипратропия бромид: способ доставки – небулайзерная терапия. Антиишемическая терапия: бисопролол 10 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут, изосорбида динитрат по требованию.

Через 7 дней: субъективно ухудшение состояния, усиление одышки, продолжали периодически беспокоить боль в груди при незначительных физических нагрузках, ЧДД – 32/мин, мокрота вязкая, «отходит с трудом». ЧСС – 110/мин. АД – 150/95 мм рт.ст. Прибегает к помощи изосорбида динитрата 2–3 раза ежедневно.

В связи с прогрессированием бронхообструктивного синдрома и усугу-

блением течения имеющейся сердечно-сосудистой патологии проведена коррекция терапии: дополнительно тиотропия бромид+олодатеролом в устройстве респиратор длительнодействующие антихолинергетики/длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты (ДДАХ/ДДБА) в качестве базисной терапии ХОБЛ. Коррекция антиишемической терапии: отменены бисопролол и амлодипин, с учетом сохраняющихся эпизодов загрудинных болей назначен верапамил 120 мг/сут (40 мг 3 раза в сутки), триметазидин 70 мг/сут (35 мг 2 раза в сутки). Решением комиссии произведена замена изониазида на фтивазид 1,5 г/сут.

На фоне терапии наблюдались постепенное улучшение состояния, уменьшение одышки, положительная динамика по минимизации числа приступов загрудинных болей в неделю при увеличении расстояния, которое пациент может преодолеть до возникновения приступа. ЧДД – 26/мин, улучшение отхождения мокроты. ЧСС – 72 уд/мин. АД – 140/90 мм рт.ст.

В легких дыхание проводится по всем полям, единичные сухие хрипы. ЧДД – 20/мин. SpO<sub>2</sub> – 95%. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС – 79/мин. АД – 135/80 мм рт.ст. В динамике через 4 недели ОФВ<sub>1</sub> – 42,5%, САТ-тест – 17 баллов, одышка по mMRC – 3 балла. Кашель редкий, в утренние часы со скудной слизистой мокротой. Цианоз лица уменьшился. ЭКГ контроль через 4 недели: ритм синусовый, ЧСС – 66 уд/мин. Рентгенограмма органов грудной клетки в контроле через 60 доз химио-

терапии по I режиму: незначительное уменьшение участка инфильтрации 2,5×3,0 см, сохраняется участок просветления на периферии в диаметре 3 мм (уменьшение в динамике). В мокроте КУМ не определяются, негативация мазка мокроты через 60 доз химиотерапии. Получен посев мокроты на жидкие питательные среды, чувствительность МБТ сохранена. Комиссионно принято решение о продлении интенсивной фазы химиотерапии по I режиму до 90 доз. По окончании интенсивной фазы пациент представлен на врачебную комиссию, лечение признано эффективным, переведен на фазу продолжения (120 доз).

### Обсуждение

Медикаментозная коррекция бронхообструктивного синдрома и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациента позволила уменьшить выраженность симптомов вышеуказанных заболеваний в рамках легочно-сердечного континуума.

Рядом преимуществ у пациентов с коморбидной бронхолегочной патологией обладают недигидропиридиновые антагонисты кальция по сравнению с β-адреноблокаторами, способствуя урежению ЧСС, антиангинальному эффекту без усугубления бронхообструктивного синдрома.

Цитопротективное действие и отсутствие влияния на гемодинамические параметры (АД и ЧСС) при приеме триметазидина улучшало физическую активность пациента в условиях гипоксии, уменьшало частоту приступов загрудинных болей за счет моди-

фикации энергетического обмена на фоне приема триметазидина [5–9].

### Заключение

Первоочередной целью терапии коморбидного пациента при сочетании впервые выявленного ТБ легких, ХОБЛ и стабильной ИБС (стенокардия напряжения) является излечение от ТБ как социально значимого заболевания при минимизации возможности реализации сердечно-сосудистых катастроф. Сочетание НДАК с триметазидином позволило уменьшить число или устранить симптомы ишемии миокарда при одновременном увеличении числа пациентов, достигших прекращения бактериовыделения за счет улучшения кардиогемодинамики, антифибротического, цитопротективного и энергокумулирующего действий использованных препаратов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Вклад авторов.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The study was not sponsored. The authors did not receive a fee for the study.

**Contribution of authors.** All authors were involved in the development of the study concept and design, and writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Багшьева, Н.В., Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;1.1(14):135–40. [Bagisheva, N.V., Mordyk A.V., Mordyk D.I. COPD and Tuberculosis: Is There a Link? Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2019;1.1(14):135–40. (In Russ.).]
- Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М., 2021. 94 с. [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. M., 2021. 94 p. (In Russ.).]
- Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;6(16):5–56. [Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2017;6(16):5–56. (In Russ.).]
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. М., 2020. 75 с. [Stable ischemic heart disease. Clinical guidelines. M., 2020. 75 p. (In Russ.).]
- Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации. Под ред. П.К. Яблонского. М., 2015. 240 с. [Phthisiology. National clinical guidelines. Ed. by P.K. Yablonsky. M., 2015. 240 p. (In Russ.).]
- Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И. и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1–2):259–71. [Drapkina O.M., Livzan M.A., Martynov A.I., et al. First Russian consensus on quantifying adherence to

- treatment: basic provisions, algorithms and recommendations. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;13(1–2):259–71. (In Russ.).
7. Багешева Н.В., Мордык А.В., Викторова И.А., Трухан Д.И. Сердечно-сосудистая патология у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинский совет*. 2021;14:142–48. [Bagisheva N.V., Mordyk A.V., Viktorova I.A., Trukhan D.I. Cardiovascular pathology in patients with newly diagnosed tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskii sovet*. 2021;14:142–48. (In Russ.).]
  8. Викторова И.А., Багешева Н.В., Моисеева М.В. и др. Оптимизация гипотензивной терапии у коморбидных пациентов с туберкулезом легких, хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;122(2):36–44. [Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., et al. Optimization of antihypertensive therapy in comorbid patients with pulmonary tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2020;122(2):36–44. (In Russ.).]
  9. Викторова И.А., Багешева Н.В., Моисеева М.В. и др. Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *Русский медицинский журнал*. 2021;29(1):10–6. [Viktorova I.A., Bagisheva N.V., Moiseeva M.V., et al. Features of therapy for coronary heart disease in patients with tuberculosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2021;29(1):10–6. (In Russ.).]

Поступила / Received: 06.07.2022

Принята в печать / Accepted: 10.08.2022

**Автор для связи:** Наталья Викторовна Багешева, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия; ppi100@mail.ru

**Corresponding author:** Natalya V. Bagisheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Outpatient Therapy and Internal Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; ppi100@mail.ru

#### ORCID:

Багешева Н.В. (N.V. Bagisheva), <https://orcid.org/0000-0003-3668-1023>

Викторова И.А. (I.A. Viktorova), <https://orcid.org/0000-0001-8728-2722>

Мордык А.В. (A.V. Mordyk), <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>

Моисеева М.В. (M.V. Moiseeva), <https://orcid.org/0000-0003-3458-9346>

Ситникова С.В. (S.V. Sitnikova), <https://orcid.org/0000-0001-5071-8887>

Ароян А.Р. (A.R. Aroyan), <https://orcid.org/0000-0002-3719-2240>

© Коллектив авторов, 2022  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2022.5.70-75>

## Новые возможности лечения пациентов с неконтролируемым течением полипозного риносинусита дупилумабом: клинический случай

Ю.П. Моисеева, Г.З. Пискунов, С.Я. Косяков, А.А. Кирсанова, Э.Ф. Шайхутдинова  
Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

## New options for the treatment of patients with uncontrolled course of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with dupilumab: a clinical case

Yu.P. Moiseeva, G.Z. Piskunov, S.Ya. Kosyakov, A.A. Kirsanova, E.F. Shaikhutdinova  
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**Обоснование.** Лечение полипозного риносинусита, опосредованного T2-воспалением, считается сложной задачей для врачей разных специальностей – оториноларингологов, аллергологов и пульмонологов. Внедрение биологической терапии стало перспективным и многообещающим методом лечения таких больных.

**Описание клинического случая.** В статье описан клинический случай пациентки, страдавшей полипозным риносинуситом тяжелого течения, с прерыванием биологической терапии. Больная перенесла множество хирургических вмешательств без продолжительного эффекта. Выраженная симптоматика значительно сказалась на качестве жизни и трудоспособности женщины. Стабильная положительная динамика была достигнута лишь при получении подкожных инъекций препарата дупилумаб 300 мг каждые 2 недели. После отмены биологической терапии в связи с проблемами оснащения больницы симптоматика стала возвращаться через 2 месяца. Возобновление лечения дало быстрый эффект, что отражено результатами опросника SNOT-22, эндоскопии полости носа, компьютерной томографии околоносовых пазух.

**Заключение.** Биологическая терапия является эффективным методом лечения пациентов с заболеваниями, индуцированными T2-воспалением, включая полипозный риносинусит. Тем не менее данный вид терапии дает должный положительный эффект только в случае постоянного применения препарата, при его отмене симптоматика имеет тенденцию возвращаться.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, моноклональное антитело, дупилумаб, T2-воспаление, клинический случай

**Для цитирования:** Моисеева Ю.П., Пискунов Г.З., Косяков С.Я., Кирсанова А.А., Шайхутдинова Э.Ф. Новые возможности лечения пациентов с неконтролируемым течением полипозного риносинусита дупилумабом: клинический случай. Фарматека. 2022;29(5):70–75. doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.70-75

**Background.** Treatment of T2 inflammation-mediated chronic rhinosinusitis with nasal polyps is considered a challenge for doctors of various specialties – otorhinolaryngologists, allergists and pulmonologists. The introduction of biological therapy has become an advantageous and promising method of treating such patients.

**Description of the clinical case.** The article describes a clinical case of a patient suffering from severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps with interruption of biological therapy. The patient underwent many surgical interventions without a lasting effect. Severe symptoms significantly affected the quality of life and the woman's ability to work. Stable positive dynamics was achieved only when receiving subcutaneous injections of the drug dupilumab 300 mg every 2 weeks. Biological therapy was canceled due to problems with the equipment of the hospital, and the symptoms began to return after 2 months. The resumption of treatment had a rapid effect, as reflected by the results of the SNOT-22 questionnaire, endoscopy of the nasal cavity, computed tomography of the paranasal sinuses.

**Conclusion.** Biological therapy is an effective treatment for patients with T2 inflammation-induced diseases, including chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Nevertheless, this type of therapy gives the proper positive effect only in the case of continuous use of the drug; when it is canceled, the symptoms tend to return.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, monoclonal antibody, dupilumab, T2 inflammation, clinical case

**For citations:** Moiseeva Yu.P., Piskunov G.Z., Kosyakov S.Ya., Kirsanova A.A., Shaikhutdinova E.F. New options for the treatment of patients with uncontrolled course of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with dupilumab: a clinical case. Farmateka. 2022;29(5):70–75. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2022.5.70-75

### Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) – полиэтиологическое заболевание слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП), характеризующееся рецидивирующим ростом назальных полипов, инфильтрирован-

ных различными клетками иммунной системы [1]. Рецидив болезни, по разным данным, может наступать с частотой от 4 до 60% [2], что в значительной мере ухудшает качество жизни пациентов и несет немалую финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

Известно, что в случае преобладания T2-типа иммунного ответа течение заболевания может стать неконтролируемым, кроме того, увеличивается риск развития бронхиальной астмы (БА) и/или непереносимости нестероидных противовоспалительных



средств (НПВС), формируется аспири-индуцированное респираторное заболевание. Ведение таких пациентов представляет особую сложность для врачей-оториноларингологов и аллергологов-иммунологов, т.к. хирургическое лечение в этой ситуации дает лишь временный положительный эффект и в целом является паллиативным.

За последние десятилетия внимание исследователей направлено на изучение иммунологических механизмов, участвующих в развитии ПРС, и коморбидных состояний. Полученные знания сформировали понимание того, что перспективное направление в лечении этого заболевания будет связано не с совершенствованием хирургических методик, а с развитием медикаментозной терапии. В 2019 г. в журнале *Lancet* опубликованы результаты двух многонациональных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах SINUS-24 и SINUS-52, оценивавших добавление моноклонального антитела дупилумаба к стандартному лечению взрослых пациентов с тяжелой формой ПРС [1]. Поэтому определенным прорывом в терапии пациентов с тяжелым течением ПРС стало внедрение в клинические рекомендации (EUFOR-2019, EPOS-2020) таргетной терапии моноклональными антителами [4, 5]. Первым рекомендованным препаратом стал дупилумаб, блокирующий субъединицу рецептора к интерлейкину-4 (ИЛ-4) и -13 [5].

### Клинический случай

С 2018 г. пациентка А. 40 лет наблюдается в Центральной клинической больнице гражданской авиации с диагнозом ПРС. На момент первичного обращения женщину беспокоили жалобы на длительное отсутствие носового дыхания, отсутствие обоняния, чихание, кашель, густые выделения из полости носа, чувство стекания по задней стенке глотки, повышенную утомляемость и снижение работоспособности.

Симптоматика начиналась в 20 лет с частых риносинуситов, сопровождавшихся длительным затруднением носового дыхания. Пациентка обра-

щалась к врачам-оториноларингологам, назначалась консервативная терапия деконгестантами. Спустя 5 лет (в 2007 г.) были обнаружены назальные полипы. В том же году обследована аллергологом-иммунологом, выявлен аллергический ринит (АР) круглогодичный и сезонный, персистирующего течения, средней степени тяжести с латентной сенсibilизацией к бытовым (домашняя пыль+; *Der. Farinae*+; *Der. Pteronyssinus*+; библиотечная пыль+; перо подушки+), эпидермальным (шерсть кошки+; шерсть собаки+) и пыльцевым аллергенам (смесь деревьев+; смесь злаковых+; смесь сорных трав+). Несмотря на аллергическую реакцию, пациентка в течение 8 лет проживает в отдельной квартире с кошкой, что усугубляет симптоматику. Наследственный алергоанамнез больной не отягощен. С 2007 г. пациентка находилась на постоянном приеме интраназальных глюкокортикостероидов (ГКС), кроме того, при усилении симптоматики АР принимала антигистаминные препараты. Консервативная терапия не давала должного эффекта, в связи с чем проводились эндоскопические полисинусотомии под эндотрахеальным наркозом (8.12.2009, 29.07.2010, 26.01.2012, 17.04.2012, 11.01.2016, 17.12.2018, 16.04.2019), а также множество полипотомий под местной анестезией. В ходе первых операций пациентке удалены средние носовые раковины. Отсутствие анатомических ориентиров значительно осложняло последующие хирургические вмешательства. Более 10 лет больная жаловалась на отсутствие обоняния без положительного эффекта после неоднократных операций. По профессии женщина — повар, поэтому длительная anosmia не только нарушала ее качество жизни, но и мешала профессиональной деятельности. В 2009 г. следом за перенесенным бронхитом у пациентки выявлена БА смешанной формы, средней степени тяжести. Пульмонологом рекомендована базисная терапия: будесонид 160+формотерол 4,5 по 2 вдоха 2 раза в сутки; антилейкотриеновые препараты курсами. Позднее у женщины случился эпизод бронхоспазма на НПВС. Таким образом, за несколько

лет у больной сформировалось аспири-индуцированное респираторное заболевание, начавшееся с ПРС (*рис. 1*). Неконтролируемое течение болезни вынуждало врачей назначать пациентке более двух курсов системных ГКС в год, что привело к перераспределению подкожно-жировой клетчатки больной по типу синдрома Кушинга. В 2015 г. женщина перенесла анафилактический шок на цефтриаксон. Лекарственная аллергия распространяется также на пенициллиновый ряд антибиотиков (анафилактический шок), новокаин (отек Квинке).

В 2020 г. в связи с прогрессированием симптоматики на фоне проводимой базисной терапии, а также необходимостью применения системных ГКС более 2 раз в год пациентке рекомендована биологическая терапия препаратом дупилумаб в дозе 300 мг подкожно каждые 2 недели. Женщина получала ее в течение 7 месяцев: с 17.11.2020 по 17.06.2021 в Красногорской городской больнице № 1 по причине перехода БА в тяжелое течение. Побочных реакций на препарат зафиксировано не было. На протяжении всего этого периода пациентка продолжала принимать ранее рекомендованную пульмонологом, оториноларингологом и аллергологом базисную терапию. Спустя 16 недель лечения дупилумабом больной достигнута положительная динамика по всем 5 критериям оценки ответа на биологическую терапию, предложенным в EPOS-2020 [5]:

- уменьшение размеров назальных полипов;
- уменьшение потребности в системных ГКС;
- улучшение качества жизни;
- появление обоняния;
- уменьшение влияния БА.

Прекращение биологической терапии было связано с обеспечением больницы. Эффект от проведенного лечения сохранялся в течение 2 месяцев, после чего пациентка отметила прогрессирование симптоматики, в т.ч. anosmia. В сентябре 2021 г. у нее снова возникла потребность в использовании системных ГКС. В ноябре 2021 г. пациентке рекомендовано продолжить получение биологической терапии дупилумабом по пово-

Рис. 1. Формирование аспирин-индуцированного респираторного заболевания и его течение у пациентки



Примечание. ЭТН – эндотрахеальный наркоз, НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты, ГКС – глюкокортикостероиды, м/а – местная анестезия.

Рис. 2. Эндоскопия полости носа до возобновления биологической терапии



ду неконтролируемого течения ПРС. Подтверждено наличие у нее всех критериев, предложенных EPOS-2020 [5]:

1. Признаки Т2-воспаления (IgE от 09.11.2021 552 кЕД/л при норме до 100 кЕД/л; эозинофилы крови от 28.10.2021 11% при норме до 5%, 970 клеток/мкл при норме 250 клеток/мкл);
2. Значительное нарушение качества жизни (88 баллов по шкале SNOT-22 от 23.11.2021);
3. Аносмия;
4. Потребность в системных ГКС более 2 курсов в год;
5. Наличие БА, требовавшей базисной терапии.

Возобновление терапии дипилумабом в дозе 300 мг подкожно каждые 2 недели произошло 26.11.2021 в

Центральной клинической больнице гражданской авиации. Лечение проходило на базе оториноларингологического отделения в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 г. по диагнозу ПРС неконтролируемого течения (J33.8). Перед возобновлением терапии пациентка прошла обследование, включившее оценку выраженности симптомов по опроснику SNOT-22; определение абсолютного и относительного количества эозинофилов крови, иммуноглобулина Е общего; компьютерную томографию (КТ) ОНП с оценкой по шкале Lund–Mackey; эндоскопию полости носа с оценкой по шкале Lund–Kennedy.

Данные ЛОР-осмотра от 26.11.2021 (рис. 2): форма носа правильная, пальпация безболезненная, преддверие носа не изменено, носовое дыхание резко затрудненное, обоняние отсутствует, перегородка носа и нижние носовые раковины плохо обозримы из-за назальных полипов, обтурирующих общие носовые ходы (2 балла по шкале Lund–Kennedy), на назальных полипах слизисто-гнойное отделяемое (2 балла по шкале Lund–Kennedy), слизистая оболочка выражено отечная (2 балла по шкале Lund–Kennedy).

КТ ОНП от 24.11.2021 (рис. 3А): картина ПРС, тотальное затемнение всех ОНП, остиомеатальные комплексы не дифференцируются, затемнение общих носовых ходов с обеих сторон, состояние после эндоскопических полисинусотомий (23 балла по шкале Lund–Mackey).

На 3-й день с момента первой инъекции дипилумаба пациентка отметила появление обоняния, значительное улучшение носового дыхания. На 4-й день началось активное отхождение муцина из ОНП. Динамика состояния оценивалась каждые 2 недели по субъективным показателям – опросник SNOT-22; а также по объективным данным – эндоскопия полости носа. По графику динамики баллов SNOT-22 (рис. 4) можно наблюдать зна-

чительное улучшение качества жизни больной. Перед терапией показатели составляли 88 баллов (максимально возможное – 110), спустя 2 недели с момента первой инъекции дупилумаба этот показатель спустился до 20 баллов (минимально возможное – 0). Тем не менее на 10-й неделе терапии женщина снова отметила кратковременное ухудшение. При выяснении анамнеза оказалось, что оно коррелировало с проведением стоматологического лечения и после его окончания состояние пациентки снова улучшилось. Этот эпизод показывает важность отслеживания и коррекции воздействия внешних факторов на организм больного для достижения эффективности биологической терапии.

Через 16 недель с момента возобновления биологической терапии от пациентки получен полный ответ, оценка осуществлялась по критериям, предложенным в EPOS-2020 [5]. Назальные полипы значительно уменьшились (1 балл по шкале Lund–Kennedy), отделяемое в полости носа приобрело слизистый характер (1 балл по шкале Lund–Kennedy), отек слизистой оболочки стал не таким выраженным (1 балл по шкале Lund–Kennedy) (рис. 5).

По результатам КТ ОНП от 28.03.2022 была также отмечена положительная динамика, появилась пневматизация лобных, клиновидных, верхнечелюстных пазух и клеток решетчатого лабиринта с обеих сторон (рис. 3Б). Пациентка продолжает получать биологическую терапию.

### Обсуждение

ПРС является заболеванием, значительно влияющим на качество жизни пациента: рост и частые рецидивы назальных полипов ведут к потере обоняния, заложенности носа, снижению трудоспособности, а также течение ПРС может быть отягощено сопутствующей БА [6].

В отечественной классификации ПРС разделяют на клинические фенотипы по этиопатогенетическому принципу [7]:

1. Полипоз в результате нарушения аэродинамики в полости носа и ОНП;

Рис. 3. Сравнение КТ ОНП до возобновления терапии и спустя 16 недель после возобновления терапии



2. Полипоз в результате хронического гнойного воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП;
3. Полипоз в результате грибкового поражения слизистой оболочки;
4. Полипоз в сочетании с БА;
5. Полипоз при муковисцидозе и синдроме Картагенера.

Первые три фенотипа характеризуются благоприятным течением с низким риском рецидивирующего роста полипов, т.к. имеется возможность воздействия на ведущий этиологический фактор. В отличие от них четвертый и пятый фенотипы обладают неблагоприятным прогнозом, т.к. патологический процесс не носит локальный характер, а является результатом «поломок» в генотипе и отражается на других органах и системах [7, 8]. Лечение четвертого фенотипа ПРС ограничено. Интраназальные ГКС позволяют замедлять формирование и рост полипов, но при неконтролируемом течении заболевания не дают должного эффекта. В свою очередь повторные курсы системных ГКС способствуют достижению более выраженной положительной динамики, но их использование может приводить к таким побочным эффектам, как стероид-индуцированный диабет и остеопороз. Эндоскопическая хирургия ОНП при четвертом фенотипе дает временное облегчение пациенту и сопряжена с высокой частотой рецидивов [9–11]. В 2019 г. возможности терапевтических подходов в лечении ПРС тяжело течения были расширены и сосредоточены на контроле воспалительного

процесса слизистой оболочки полости носа и ОНП, называемого воспалением 2 типа (Т2). Этот тип иммунной реакции характеризуется массивной тканевой эозинофилией, инфильтрацией назальных полипов Т-хелперами 2-го типа, повышенным уровнем цитокинов 2-го типа: ИЛ-4, -5 и -13 [12–14]. При преобладании в слизистой оболочке Т2-воспаления течение ПРС отягощается, поэтому на сегодняшний день блокирование ключевых звеньев этого иммунного ответа стало основным направлением в развитии патогенетической и таргетной терапии данного заболевания. Первым биологическим препаратом лечения ПРС стало человеческое моноклональное антитело дупилумаб, эффективность которого была оценена в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы, проведенном в 2016 г. Bachert et al. [15]. Положительная динамика достигается за счет специфического связывания и блокирования  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-4 (-4R $\alpha$ ), общей для ИЛ-4 и -13 [16, 17–21].

В рассмотренном клиническом случае пациентка страдала ПРС неконтролируемого течения, характеризующимся высокой частотой рецидивов, резистентностью к местному и системному медикаментозному лечению и сопутствующей БА (четвертый фенотип), что привело к значительному ухудшению качества жизни. Принимая во внимание неэффективность предшествовавшего хирургического и медикаментозного лечения,

Рис. 4. Динамика баллов по шкале SNOT-22 при возобновлении биологической терапии

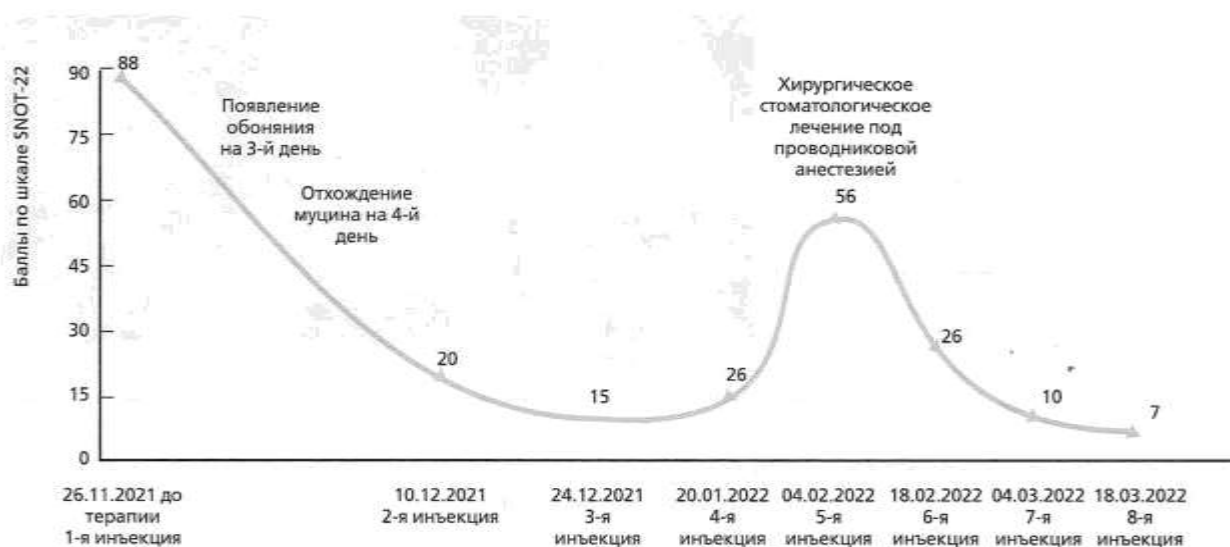


Рис. 5. Эндоскопия полости носа спустя 16 недель терапии дупилумабом



а также соответствие пациентки критериям назначения биологической терапии больным ПРС [4, 5], принято решение не выполнять дополнительной операции, а лечить пациентку дупилумабом. Выявленная положительная динамика не только отмечена по субъективным показателям, но и подтверждена результатами объективных исследований. Благодаря биологической терапии женщина смогла

полноценно вернуться к работе. Тем не менее эффект терапии сохраняется при ее постоянном получении, прерывание лечения ведет к возвращению симптоматики.

**Заключение**

ПРС, в патогенез которого вовлечен T2-иммунный ответ, характеризуется неконтролируемым течением и рецидивирующим ростом полипов.

Хирургическое лечение в этом случае носит паллиативный характер, т.к. положительный эффект непродолжителен.

Биологическая терапия ПРС, блокирующая звенья T2-иммунного ответа, не только безопасна, но и эффективна. Она назначается на неопределенно продолжительное время, перерывы в лечении ведут к возвращению симптоматики и снижению качества жизни пациента.

**Согласие пациента.** Отсутствует.

**Конфликт интересов.** Ю.П. Моисеева – чтение лекций при поддержке Sanofi. Г.З. Пискунов, С.Я. Косяков, А.А. Кирсанова, Э.Ф. Шайхутдинова заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** Yu.P. Moiseeva – lecturing with the support of Sanofi. G.Z. Piskunov, S.Ya. Kosyakov, A.A. Kirsanova, E.F. Shaikhutdinov declare no conflict of interest.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Рязанцев С.В., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., и др. Клинические рекомендации «Поллипозный риносинусит». М.-СПб. 2014. 20 с. [Ryazantsev S.V., Lopatin A.S., Piskunov G.Z., et al. Clinical guidelines «Polypous rhinosinusitis». M.-SPb. 2014. 20 p. (In Russ.)].
2. Fokkens W.J. Phenotyping, endotyping and clinical decision-making. *Rhinology*. 2016;54(2):97–8. doi:10.4193/Rhin.543E2.
3. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–50. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
4. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., et al. EUPHORA

- consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–19. doi: 10.1111/all.13875. Epub 2019 Jul 15.
5. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
  6. Alobid I., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J. Chronic rhinosinusitis and nasal polyps: The role of generic and specific questionnaires on assessing its impact on patient's quality of life. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(10):1267–79. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01828.x.
  7. Пискунов Г.З. Полипоз носа, околоносовых пазух и его лечение. *Российская ринология*. 2003;2:10–13. [Piskunov G.Z. Polyposis of the nose, paranasal sinuses and its treatment. *Rossiiskaya rinologiya*. 2003;2:10–13. (In Russ.)].
  8. Bohman A., Juodakis J., Oscarsson M., Bacelis J., Bende M., Torinsson Nalvai Å. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. *PLoS One*. 2017 Dec 18;12(12):e0185244. Doi: 10.1371/journal.pone.0185244.
  9. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N Engl J Med*. 2019;381(1):55–63. Doi: 10.1056/NEJMc1800215.
  10. Wynn R., Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004;114(5):811–13.
  11. Vlamincx S., Vauterin T., Hellings P.W., et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: A 3-year prospective observational study. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):260–64.
  12. De Greve G., Hellings P.W., Fokkens W.J., et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. 2017;7(1):22. Doi: 10.1186/s13601-017-0157-8.
  13. Laidlaw T.M., Buchheit K.M. Biologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(4):326–32.
  14. Lanzillotta M., Campochiaro C., Trimarchi M., et al. Deconstructing IgG4-related disease involvement of midline structures: Comparison to common mimickers. *Mod Rheumatol*. 2017;27(4):638–45. Doi: 10.1080/14397595.2016.1227026.
  15. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M., et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(5):469–79. Doi: 10.1001/jama.2015.19330.
  16. Frampton J.E., Blair H.A. Dupilumab: a review in moderate to severe atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):617–24. Doi: 10.1007/s40257-018-0370-9.
  17. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–85. Doi: 10.1056/NEJMoa1804093.
  18. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2455–2466. Doi: 10.1056/NEJMoa1304048.
  19. Trimarchi M., Bellini C., Fabiano B., et al. Multiple mucosal involvement in cicatricial pemphigoid. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(4):222–25.
  20. Trimarchi M., Bondi S., Della Torre E., et al. Palate perforation differentiates cocaine-induced midline destructive lesions from granulomatosis with polyangiitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(4):281–85. Doi: 10.14639/0392-100X-1586.
  21. Trimarchi M., Indelicato P., Vinciguerra A., Bussi M. Clinical efficacy of dupilumab in the treatment of severe chronic rhinosinusitis: The first case outside of a clinical trial. *Clin Case Rep*. 2021;9(3):1428–32. Doi: 10.1002/ccr3.3792.

Поступила / Received: 11.05.2022

Принята в печать / Accepted: 31.05.2022

**Автор для связи:** Юлия Павловна Моисеева, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; отделение оториноларингологии, Центральная клиническая больница гражданской авиации Москва, Россия; md\_moiseeva@mail.ru

**Corresponding author:** Yuliya P. Moiseeva, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Otorhinolaryngology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Department of Otorhinolaryngology, Central Civil Aviation Clinical Hospital, Moscow, Russia; md\_moiseeva@mail.ru

#### ORCID:

Моисеева Ю.П. (Yu.P. Moiseeva), <https://orcid.org/0000-0001-6063-3043>

Пискунов Г.З. (G.Z. Piskunov), <https://orcid.org/0000-0003-2223-4812>

Косаков С.Я. (S.Ya. Kosyakov), <https://orcid.org/0000-0001-7242-2593>

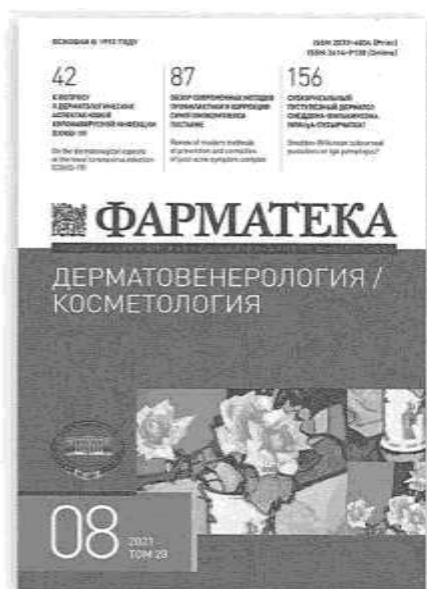
Кирсанова А.А. (A.A. Kirsanova), <https://orcid.org/0000-0003-0670-532X>

Шаikhутдинова Э.Ф. (E.F. Shaikhutdinova), <https://orcid.org/0000-0002-5567-3216>

# ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

Уважаемые читатели! Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.

www.bionika-media.ru



СПЕЦИАЛЬНОЕ  
ПРЕДЛОЖЕНИЕ!

Стоимость на 2022 год:

14 номеров журнала «Фарматека» +  
10 номеров журнала «Терапия»

6 300

рублей за комплект

Стоимость подписки на второе  
полугодие 2022 года:

7 номеров журнала «Фарматека» +  
5 номеров журнала «Терапия»

3 500

рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:  
8(495) 786 25 41 и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru).

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки  
издания и подготовят необходимые документы.

# При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

## Бронхипрет®



- ☛ Снижает интенсивность и частоту приступов кашля<sup>1</sup>
- ☛ Способствует уменьшению воспаления<sup>2,3</sup>
- ☛ Облегчает выведение мокроты<sup>4</sup>

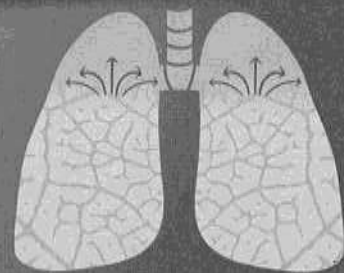
Природа. Наука. Здоровье.

**Бронхипрет®**  
при простудном  
кашле оказывает

противовоспалительное

бронхолитическое

отхаркивающее  
действие



с эффектом ингаляции изнутри\*\*



\*\* Активный компонент эфирного масла в экстракте тимьяна – тимол оказывает местное воздействие на легкие, так как выводится через дыхательные пути<sup>1</sup>

\* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Измайл Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (114). С. 86–90. 2. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172–1177. 3. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 4. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет® сироп / Бронхипрет® ТП.

Производитель: «Бионорика СЕ»; Германия, 92318, Ноймаркт, Кершенштайнерштрассе, 11–15.  
Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «Бионорика». 119619, г. Москва,  
6-я ул. Новые сады, д. 2, корп. 1; тел./факс (495) 502-90-19, info@bionorica.ru



[www.bronchipret.com](http://www.bronchipret.com)

РЕКЛАМА

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.  
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.