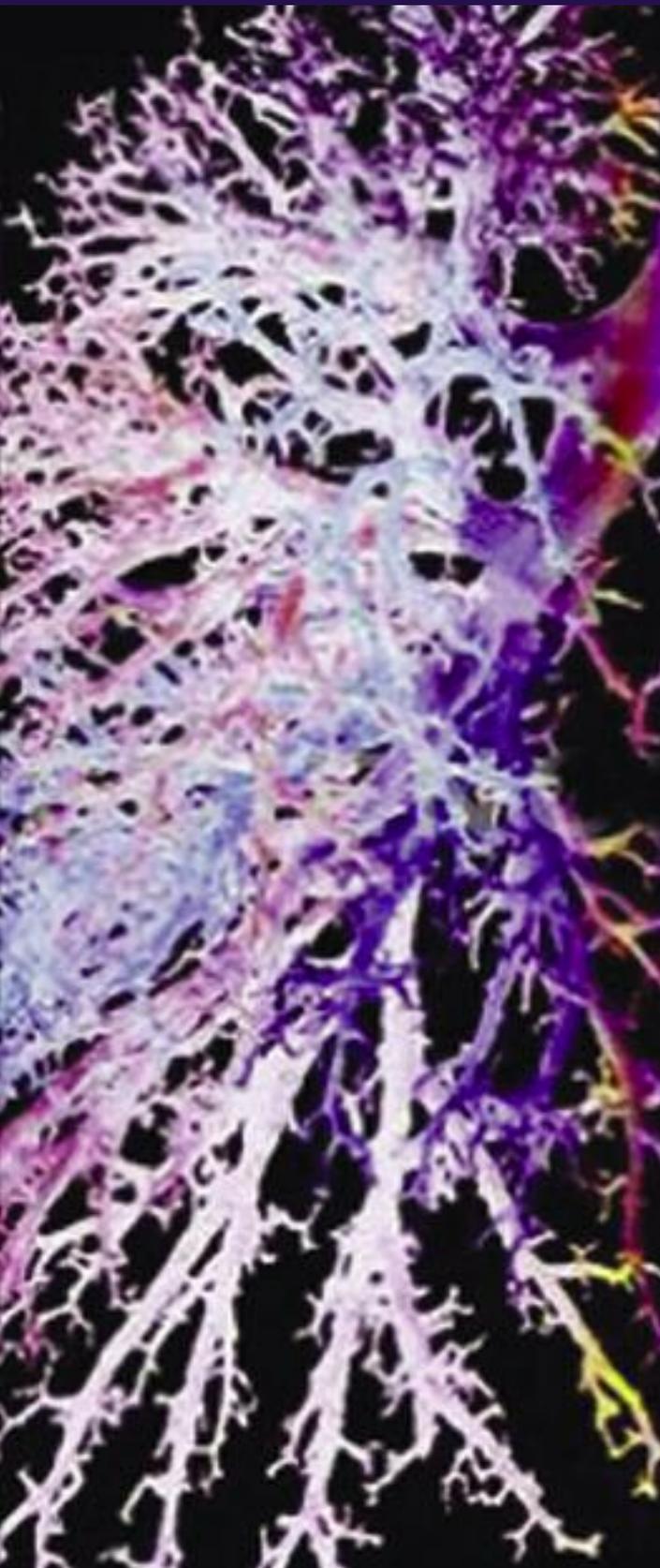


CONSILIUM MEDICUM

Том 20, №3, 2018

VOL. 20, N3, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Диссеминированные поражения
легких

Генетические исследования
врожденной предрасположенности
к бронхиальной астме

Коррекция приобретенной атрезии
наружного слухового прохода

Кохлеарная имплантация

Синдром постназального затека

Терапия риносинуситов

CONSILIUM MEDICUM

2018 г., Том 20, №3
2018, VOL. 20, NO. 3

Главный редактор номера:

С.Н.Авдеев – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор

Editor-in-Chief of the issue:

Sergey N.Avdееv – prof., MD, PhD

Главный редактор журнала:

В.В. Фомин – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор

Editor-in-Chief:

Victor V.Fomin – prof., MD, PhD

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmpm.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2018 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

«Объединённая редакция»**«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

www.hmpm.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая редакция

Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

ММА «МедиаМедика»**ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина,

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ****EDITORIAL BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Sergey A. Boytsov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смулевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)**

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)**

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Iliina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)**

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конеv Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfod I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Avgust M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Kochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIO and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косьяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

Герпе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор) В.Ю.Мишин, А.Э.Эргешов, А.В.Мишина	8
Диссеминированный туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: диагностика и течение генерализованного диссеминированного туберкулеза в сочетании с другими вторичными оппортунистическими заболеваниями у больного с ВИЧ-инфекцией и наркозависимостью (клинический случай) А.В.Мишина, В.Ю.Мишин, А.Э.Эргешов, М.В.Левченко	14
Алкоголь и легкие О.Д.Остроумова, А.М.Попкова, И.В.Голобородова, Н.С.Сметнева, А.С.Попкова	21
Идиопатический легочный фиброз: от диагностики к лечению Е.И.Шмелев	30
Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики А.А.Визель, И.Н.Салахова, И.Ю.Визель, А.Р.Вафина, Г.Р.Шакирова, Э.З.Кудрявцева	35
Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов (обзор литературы) А.П.Переверзев, С.К.Зырянов, Е.А.Ушкалова, В.В.Чельцов	40
Полиморфизм генов <i>SOCS5</i> и <i>EGFR</i> при бронхиальной астме А.Б.Аверьянов, И.И.Черкашина, С.Ю.Никулина, В.А.Шестовицкий	45
Опыт применения препарата Тонзилгон® Н в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых В.С.Пискунов, Н.А.Никитин	48
Хронические воспалительные заболевания ротоглотки, осложненные вирусными инфекциями семейств <i>Herpesviridae</i> и <i>Papillomaviridae</i> А.И.Крюков, А.Б.Туровский, И.Г.Колбанова, Ю.С.Кудрявцева, И.А.Попова	53
Острый риносинусит: диагностика и лечение М.Л.Дербенева, А.Л.Гусева	58
Рубцовые процессы в наружном слуховом проходе и методы их коррекции И.А.Аникин, С.А.Еремин, А.Е.Шинкарева	61
Применение нового антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита О.В.Себекина, Н.М.Ненашева	67
Настройка речевых процессоров с применением алгоритмов нейросетевой системы С.В.Левин, А.Н.Наркевич, Ю.К.Янов, С.Г.Вахрушев, В.Е.Кузовков, Е.А.Левина, В.А.Воронов, А.В.Шапорова	73
Коррекция синдрома постназального затека в контексте биорегуляционной медицины Л.Ю.Долинина	77
Приобретенная патология внутреннего уха как фактор, осложняющий хирургический этап кохлеарной имплантации В.Е.Кузовков, А.С.Лиленко, С.Б.Сугарова, И.В.Костевич	80
Доказательный подход к лечению острого синусита А.Б.Туровский, И.Г.Колбанова, Ю.С.Кудрявцева	85
Использование телемедицины в кохлеарной имплантации Д.С.Клячко, В.Е.Кузовков, В.И.Пудов, Я.Л.Щербакова, И.В.Королева	90
Проблемы лечения воспалительных заболеваний носа с позиций доказательной медицины Н.Г.Бердникова, В.А.Екатеринчев, С.Л.Пушкина	94

Contents

REVIEW

Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review)

V.Yu.Mishin, A.E.Ergeshov, A.V.Mishina

8

CASE REPORTS

Disseminated tuberculosis in the late stages of HIV infection: diagnosis and course of generalized disseminated tuberculosis in combination with other secondary opportunistic diseases in a patient with HIV infection and drug dependence (clinical case)

A.V.Mishina, V.Yu.Mishin, A.E.Ergeshov, M.V.Levchenko

14

REVIEW

Alcohol and lungs

O.D.Ostroumova, A.M.Popkova, I.V.Goloborodova, N.S.Smetneva, A.S.Popkova

21

REVIEW

Idiopathic pulmonary fibrosis: from diagnosis to treatment

E.I.Shmelev

30

ORIGINAL ARTICLE

Patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of actual clinical practice

A.A.Vizel, I.N.Salakhova, I.Yu.Vizel, A.R.Vafina, G.R.Shakirova, E.Z.Kudriavtseva

35

REVIEW

Therapy of bronchial asthma in children: inhaled corticosteroids vs. antagonists of leukotriene receptors (literature review)

A.P.Pereverzev, S.K.Zyryanov, E.A.Ushkalova, V.V.Cheltsov

40

REVIEW

Polymorphism of genes *SOCS5* and *EGFR* with bronchial asthma

A.B.Averyanov, I.I.Chercashina, S.Yu.Nikulina, V.A.Shestovitskiy

45

ORIGINAL ARTICLE

Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults

V.S.Piskunov, N.A.Nikitin

48

ORIGINAL ARTICLE

Chronic inflammatory diseases of the oropharynx complicated by *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections

A.I.Kryukov, A.B.Turovskiy, I.G.Kolbanova, Yu.S.Kudryavtseva, I.A.Popova

53

REVIEW

Acute rhinosinusitis: diagnosis and treatment

M.L.Derbeneva, A.L.Guseva

58

REVIEW

Cicatricial processes in the external auditory canal and methods of their correction

I.A.Anikin, S.A.Eremin, A.E.Shinkareva

61

REVIEW

The efficacy of a new antihistamine in the treatment of allergic rhinitis

O.V.Sebekina, N.M.Nenasheva

67

ORIGINAL ARTICLE

Fitting of speech processors using algorithms of the neural network system

S.V.Levin, A.N.Narkevich, Y.K.Yanov, S.G.Vachrushev, V.E.Kuzovkov, E.A.Levina, V.A.Voronov, A.V.Shaporova

73

CASE REPORTS

Correction of postnasal drip in the context of bioregulatory medicine

L.Yu.Dolinina

77

REVIEW

Acquired pathology of the inner ear, as a factor complicating the surgical stage of cochlear implantation

V.E.Kuzovkov, A.S.Lilenko, S.B.Sugarova, I.V.Kostevich

80

REVIEW

Evidence-based approach to the treatment of acute sinusitis

A.B.Turovskiy, I.G.Kolbanova, Yu.S.Kudriavtseva

85

ORIGINAL ARTICLE

Use of telemedicine in cochlear implantation

D.S.Kliachko, V.E.Kuzovkov, V.I.Pudov, Y.L.Shcherbakova, I.V.Koroleva

90

REVIEW

Problems of treatment of inflammatory diseases of the nose from the standpoint of evidence-based medicine

N.G.Berdnikova, V.A.Ekaterinchev, S.L.Pushkina

94

Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор)

В.Ю.Мишин^{1,2}, А.Э.Эргешов², А.В.Мишина^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2;

³Филиал по ВАО и СВАО ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127229, Россия, Москва, ул. Докукина, д. 18

✉ mishin.vy@mail.ru

Цель обзора – проанализировать современные данные литературы по диагностике и дифференциальной диагностике диссеминированных процессов легких у больных с ВИЧ-инфекцией. Рассмотрены наиболее актуальные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией с синдромом диссеминации в легких, который развивается при выраженной иммуносупрессии. Практикующие фтизиатры, пульмонологи, терапевты, инфекционисты и врачи других специальностей должны знать о данной патологии для того, чтобы своевременно заподозрить возможное диссеминированное поражение легких у ВИЧ-инфицированных пациентов, провести тщательные клиническое, рентгенологическое и лабораторно-инструментальное обследования, выбрать адекватную дальнейшую тактику ведения больного.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, диссеминированный туберкулез легких, вторичные оппортунистические диссеминированные поражения легких, диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких.

Для цитирования: Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Мишина А.В. Диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких у больных с ВИЧ-инфекцией (обзор). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.8-13

Review

Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review)

V.Yu.Mishin^{1,2}, A.E.Ergeshov², A.V.Mishina^{1,3}

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, lauzskaia alleia, d. 2;

³Branch in EAD and NEAD of Moscow Scientific-Practical Center for Tuberculosis of the Department of Health of Moscow. 127229, Russian Federation, Moscow, ul. Dokukina, d. 18

✉ mishin.vy@mail.ru

Abstract

The purpose of the review is to analyze the current literature data on the diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung processes in patients with HIV infection. Considered the most relevant diseases in patients with HIV infection with the syndrome of dissemination in the lungs, which develops in severe immunosuppression. Practicing phthisiologists, pulmonologists, therapists, infectious diseases specialists and doctors of other specialties should be aware of this pathology in order to timely suspect possible disseminated lung lesions in HIV-infected patients, conduct thorough clinical, radiological, laboratory and instrumental examinations, choose adequate further tactics of patient management.

Key words: HIV infection, disseminated pulmonary tuberculosis, secondary opportunistic disseminated lung lesions, diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions.

For citation: Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Mishina A.V. Diagnosis and differential diagnosis of disseminated lung lesions in patients with HIV infection (review). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.8-13

Диссеминированные поражения легких – гетерогенная группа заболеваний, объединенная рентгенологическим синдромом двухсторонней диссеминации [1–4].

У больных с ВИЧ-инфекцией диагностика и дифференциальная диагностика диссеминированных поражений легких крайне сложны. Однако наиболее часто такие поражения у больных с ВИЧ-инфекцией развиваются при количестве CD4+ лимфоцитов 200 кл/мкл крови и менее. В большей степени это проявляется у больных с наркоманией, имеющих, как правило, низкие мотивацию и приверженность комплексному лечению. В этой клинической ситуации наиболее частыми инфекционными вторичными заболеваниями являются туберкулез, нетуберкулезные микобактериозы и пневмоцистная пневмония, составляющие более 90% случаев от всех диссеминированных поражений легких. Атипичные пневмонии, вызывающие данные поражения (гриб-

ковые, вирусные, паразитарные), встречаются довольно редко – менее чем у 10% пациентов [5–7, 11, 12].

Именно среди этих диссеминированных процессов в легких в клинических условиях проводится дифференциальная диагностика, трудности которой связаны с тем, что у одного больного может быть сразу несколько данных заболеваний [5–15].

Диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) у больных с ВИЧ-инфекцией, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), свидетельствует, как правило, о генерализации туберкулезной инфекции, которая возникает на фоне глубокой иммуносупрессии и снижения количества CD4+ лимфоцитов до 200 кл/мкл и ниже. Одновременно с поражением легких у таких пациентов развиваются и внелегочные формы туберкулеза: экссудативный плеврит, выпотной перикардит, туберкулез внутригрудных и перифери-

ческих лимфатических узлов, печени, селезенки, почек, мозговых оболочек, вещества мозга и др. [16–31].

ДТЛ у больных с ВИЧ-инфекцией существенно не отличается от такового у ВИЧ-отрицательных пациентов, основные особенности касаются интоксикационного синдрома [4, 14].

Температура тела у больных ДТЛ с ВИЧ-инфекцией часто достигает высоких цифр – 38–39°C, длительно удерживается, не реагирует на антибиотики широкого спектра действия, снижается на непродолжительное время после приема нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, диклофенак и др.). Нередко именно фебрильная температура тела, которая тянется неделями и даже месяцами и может сочетаться с кишечными расстройствами (диареей), потерей массы тела, несильным кашлем, заставляет больного обратиться за медицинской помощью. При этом на стандартных рентгенограммах до определенного периода изменений в легких может не быть, удается заметить усиление легочного рисунка и/или увеличение внутригрудных лимфатических узлов. В это время только компьютерная томография (КТ) позволяет выявить синдром мелкоочаговой диссеминации [9, 10, 14, 15, 18, 24, 29, 30–32].

Как и у ВИЧ-отрицательных больных, одышка не является характерным признаком ДТЛ у ВИЧ-инфицированных лиц. Этот симптом имеет значение для дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза с атипичными пневмониями, которые развиваются на последних стадиях ВИЧ-инфекции и также могут проявляться синдромом диссеминации. Наличие тяжелой дыхательной недостаточности свидетельствует против туберкулезной этиологии процесса, однако при этом следует исключить другие причины ее возникновения (тяжелая анемия, сердечная недостаточность, пневмо- и гидроторакс), а также сочетание туберкулеза с атипичной (пневмоцистной) пневмонией [7, 9, 12, 14, 15, 18, 24, 27, 30].

Выявление синдрома диссеминации иногда расценивается врачами как пневмония, и пациентам в течение нескольких недель проводят лечение неспецифическими антибактериальными средствами. Под влиянием данных средств изменения в легких остаются стабильными или же наблюдается прогрессирование процесса, которое может происходить быстрее, чем у ВИЧ-отрицательных пациентов. При этом особенностью температуры тела у больных ДТЛ с ВИЧ-инфекцией является ее упорное сохранение на высоких цифрах даже на фоне лечения противотуберкулезными препаратами. При успешном лечении туберкулеза нормализация температуры происходит постепенно, снижаясь вначале на десятые доли градуса. Также более быстро наступает и рассасывание очагов в легких на фоне лечения противотуберкулезными препаратами [18, 24, 29–32].

Данные объективного обследования бронхолегочной системы не отличаются от результатов ВИЧ-отрицательных пациентов, больных ДТЛ. Со стороны других органов часто выявляются периферическая лимфаденопатия, кандидозное поражение полости рта, гепатоспленомегалия, пастозность или отеки нижних конечностей. Иногда наблюдается желтуха, обусловленная сопутствующими гепатитами, токсическим действием лекарственных препаратов, туберкулезным поражением печени [8, 9, 11, 14, 16, 20, 24, 28, 30].

Рентгенологические особенности ДТЛ с ВИЧ-инфекцией заключаются в заметном усилении легочного рисунка, который имеет «сетчатый» характер, частом наличии увеличенных лимфатических узлов в корнях, преимущественной локализации очагов в средних и нижних отделах легких. ДТЛ отличается более частым развитием прикорневой аденопатии, милиарных высыпаний, наличием преимущественно интерстициальных изменений и образованием плеврального выпота. В то же время у больных достоверно реже поражаются верхние отделы легких, не

столь часто формируются характерные для туберкулеза каверны и ателектазы. Нередко вместо милиарных высыпаний на рентгенограммах легких обнаруживаются диффузные сливающиеся инфильтративные изменения, протекающие по типу бронхообулярной казеозной пневмонии. [4, 14, 28, 30, 33].

При лабораторном исследовании почти у всех больных ДТЛ с ВИЧ-инфекцией обнаруживаются лейкопения, лимфопения, повышение СОЭ [14, 30]. В то же время при ДТЛ, сочетанном с ВИЧ-инфекцией, данные кожных реакций на 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест практически у всех больных дают отрицательный результат, что характерно при выраженном иммунодефиците, преимущественно у пациентов с количеством CD4+ лимфоцитов 200 кл/мл крови и менее. В этих случаях проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и Диаскинтест диагностического и клинического значения не имеют, определенное диагностическое значение имеет иммуноферментный анализ (ИФА) антител к МБТ [14, 30, 34, 35].

При микроскопии мазка мокроты МБТ выявляются редко, однако посев мокроты на питательные среды повышает частоту выявления МБТ. Большой информативностью в выявлении МБТ обладает посев крови на питательные среды, учитывая наличие микобактерии при диссеминированных специфических поражениях. Более информативной является полимеразная цепная реакция (ПЦР) выявления МБТ в мокроте и крови [14, 18, 30, 35].

Нередко диссеминированный туберкулез принимает генерализованное течение с внелегочными поражениями за счет развития туберкулезной микобактерии, которая осложняется инфекционно-токсическим шоком с полиорганным нарушением функции многих органов и систем, в том числе с развитием туберкулезного менингита или менингоэнцефалита, что в большинстве случаев приводит к летальному исходу [11, 15, 16, 18, 20–22, 27, 30].

Таким образом, диагностика туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, осуществляется на основании стандартных методов обязательного клинического обследования:

- изучение жалоб и анамнеза пациента;
- объективное обследование;
- анализы крови и мочи;
- лучевые методы исследования (рентгенография и КТ) органов грудной клетки и других органов;
- трехкратное микроскопическое исследование мокроты и крови, их посев на питательные среды и определение лекарственной чувствительности МБТ;
- ИФА антител/антигенов к МБТ;
- ПЦР выявления ДНК МБТ в мокроте и крови;
- ИФА антител/антигенов к ВИЧ;
- определение вирусной нагрузки – по количеству копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови при помощи тест-системы Abbot Real Time HIV-1 (линейный диапазон от 40 до 107 копий в 1 мл);
- определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитометрии [14, 30, 36, 37].

Трудности диагностики диссеминированного туберкулеза возникают в основном в стадии вторичных заболеваний, которые проявляются в основном в 4Б и 4В стадии ВИЧ-инфекции. Преобладание в этот период диссеминированных и внелегочных форм туберкулеза с резким уменьшением числа случаев распада легочной ткани существенно уменьшает число больных, у которых в мокроте при микроскопии и посеве мокроты на питательные среды выявляются МБТ. Однако необходимо учитывать, что в этот период течения ВИЧ-инфекции практически у всех больных определяется микобактерия и выявление возбудителя методом посева периферической крови является важнейшим диагностическим тестом [36].

Учитывая высокую частоту внелегочных поражений у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией, немаловажная

роль в диагностике отводится биопсиям лимфатических узлов, селезенки, печени, костного мозга и других органов, где в биоптатах методом посева и ПЦР более чем у 70% пациентов удается обнаружить МБТ.

Исследование туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л с препаратом Диаскинтест и ИФА определения противотуберкулезных антител и антигенов МБТ имеют ограниченную диагностическую значимость в виду иммуносупрессии у больных генерализованным диссеминированным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

Нетуберкулезные микобактериозы, вызванные нетуберкулезными микобактериями, могут являться основными этиологическими факторами развития диссеминированных процессов в легких у ВИЧ-инфицированных больных. У ВИЧ-неинфицированных людей атипичные микобактериозы встречаются исключительно редко, только при наличии иммунодефицита, связанного, например, с приемом кортикостероидов, иммунодепрессантов и т.д. К нетуберкулезным микобактериям относятся *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. xenopsi* и пр. Основную часть (до 90%) составляют *M. avium* и *M. intracellulare*, которые объединены в группу, называемую *M. avium-complex* (МАК). У больных с ВИЧ-инфекцией диссеминированные процессы, обусловленные *M. avium*, встречаются значительно чаще, чем вызванные *M. intracellulare*. Из известных 28 серотипов *M. avium*, выделенных от больных с ВИЧ, 4-й тип обнаруживается в 40% случаев, 8-й – в 17%, 1-й – в 9% [37–41].

Указанные микроорганизмы – сапрофиты, имеющие эндемичное распространение среди водоплавающих птиц и широко распространенные в окружающей среде – воде и почве. Особенно вероятно присутствие МАК в системе водоснабжения больниц, что может быть причиной заражения восприимчивых больных. Пациентам с высокой степенью риска заражения следует избегать пить сырую воду – это является частью стратегии предупреждения болезни [37, 39, 42–44].

Диссеминированная МАК-инфекция развивается, как правило, уже после установления диагноза ВИЧ-инфекции, вслед за другими оппортунистическими инфекциями или опухолями. Наиболее значимый показатель, свидетельствующий о риске развития МАК-инфекции, – уровень CD4-лимфоцитов: больные с уровнем CD4+ клеток менее 100 кл/мкл подвержены высокому риску заболевания. У большинства больных заболевание развивается при уровне CD4+ клеток менее 50 кл/мкл. По данным других исследователей, больные, перенесшие пневмоцистную пневмонию или имеющие низкий показатель гематокрита, также подвержены высокому риску заболевания. Инфекцию, вызванную МАК, исключают у всех больных с ВИЧ-инфекцией с бактериемией. Выявление возбудителя в кале и жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, не служит абсолютным показанием к лечению, поскольку может быть следствием носительства, а не инфекции. Об инфекции обычно свидетельствует повторное выявление возбудителя в одном и том же органе, например в легких или желудочно-кишечном тракте [45].

У большинства людей, у которых отмечается колонизация организма МАК, клинические симптомы отсутствуют. Наибольшее значение как резервуар МАК в организме имеют органы дыхания и желудочно-кишечный тракт. У ВИЧ-отрицательных больных микобактериозы в основном поражают легкие, на рентгенограмме выявляются инфильтраты и имеется тенденция к образованию каверн. У больных с ВИЧ-инфекцией МАК-инфекция обычно протекает в виде диссеминированного процесса, а каверны – достаточно редкое явление. У большинства больных с ВИЧ-инфекцией, у которых выделяли культуру МАК из дыхательных путей или кала, в последующем развивалась диссеминированная ин-

фекция. Мокрота или промывные воды, полученные при бронхоальвеолярном лаваже при обследовании на пневмоцистоз, нередко содержат МАК, и в дальнейшем у таких больных можно ожидать диссеминации процесса [46].

Наиболее характерными клиническими признаками диссеминированной МАК-инфекции являются:

1. Лихорадка – отмечается почти у всех больных и может достигать очень высоких цифр (до 41–42°C).
2. Ночные поты – наблюдаются почти так же часто, как и лихорадка.
3. Уменьшение массы тела. Диарея, боли в животе могут быть обусловлены непосредственным поражением стенки кишечника микобактериями.
4. Лимфаденопатия, гепатоспленомегалия.

Наиболее характерные лабораторные признаки:

1. Анемия, при которой требуются гемотранфузии.
2. Снижение показателя гематокрита.
3. Повышение активности щелочной фосфатазы.

В терминальной стадии регистрируют локализованную или генерализованную форму заболевания. При локализованной МАК-инфекции обнаруживают абсцессы кожи и поражения лимфатических узлов, а при генерализованной – общеинтоксикационный и желудочно-кишечный синдромы, а также синдром экстрабилиарной обструкции. Признаки общеинтоксикационного синдрома: лихорадка, астенизация, снижение массы тела, тяжелая анемия, лейкопения, повышение активности аланиновой трансаминазы в сыворотке крови. При желудочно-кишечном синдроме возникают хроническая диарея, боли в животе: отмечают гепатоспленомегалию, мезаденит и синдром мальабсорбции. Экстрабилиарная обструкция обусловлена перипортальным и перипанкреатическим лимфаденитом, приводящим к билиарному блоку и токсическому гепатиту.

Прогноз при атипичных микобактериозах у ВИЧ-инфицированных пациентов неблагоприятный, при этом средняя продолжительность жизни больных после выделения из крови МАК составляет в среднем 100–140 дней. Только около 13% больных живут более 1 года.

Диагноз нетуберкулезных микобактериозов на основании только клинических данных невозможен. В то же время информация о природе возбудителя важна в связи с разной чувствительностью микобактерий и растущей полнотой чувствительности микробов к противотуберкулезным препаратам [45, 46].

Поставить диагноз путем микроскопического исследования мазков мокроты при микроскопии нельзя, так как кислотоустойчивые МАК не отличаются по внешнему виду от МБТ или других атипичных микобактерий. Диагноз микобактериозов может быть поставлен только путем выделения возбудителя не столько из мокроты, сколько (и главным образом) из других материалов, например из крови, пунктатов костного мозга, селезенки, лимфатических узлов и т.д. [41–46].

Получение возбудителя из культуры кала скорее указывает на колонизацию, чем на болезнь. Подтверждением диссеминированной МАК-инфекции является выделение возбудителя из культуры крови.

Существует несколько приемлемых методов для выделения из крови МАК, включая прямое введение в меченный изотопами раствор бульона или лизис крови с последующей концентрацией и внесение в твердый бульон, помещенный на чашки Петри. В большинстве лабораторий используют либо жидкую, либо твердую среду, хотя применение обоих методов одновременно повышает частоту положительных результатов.

Использование лизис-центрифугирования в сочетании с меченым изотопами бульоном позволяет получить положительную культуру в течение 5–7 дней (а при использовании традиционных методов – в течение 3 нед). Использо-

зую метод ПЦР, можно в течение нескольких часов дифференцировать ДНК различных микобактерий [38, 41, 42].

Пневмоцистная пневмония у больных с ВИЧ-инфекцией на фоне глубокой иммуносупрессии и снижения количества CD4+ лимфоцитов до 200 кл/мкл и ниже может проявляться в диссеминированном поражении легких. С 1938 г. в литературе описываются случаи интерстициальной пневмонии, сопровождающейся особыми клиническими симптомами и возникновением инфильтрации в межальвеолярных перегородках при патоморфологическом исследовании. Со временем было установлено, что возбудителем заболевания является *Pneumocystis carini* (современная таксономия: *Pneumocystis jirovecii*), выделенная в 1909 г. С 1980 г. ранее отнесенная к простейшим пневмоциста была отнесена уже в класс, занимающий промежуточное положение между грибами фагомицетами и высшими грибами, о чем свидетельствуют общие биохимические свойства и морфология [47, 48].

Пневмоцистная пневмония у больных с ВИЧ-инфекцией часто сочетается с другими бактериальными инфекциями, в том числе с туберкулезом и нетуберкулезным микобактериозом. У некоторых пациентов болезнь протекает под маской острого респираторного заболевания. Клинически она проявляется заметным диффузным цианозом, акроцианозом, одышкой, возникающей при незначительной физической нагрузке, разговоре, и даже в покое. Кашель при пневмоцистной пневмонии часто непродуктивный или с выделением небольшого количества слизистой мокроты, которая иногда напоминает нежную пену (пенистая мокрота). МБТ в мокроте всеми методами микроскопии и в посевах мокроты на питательные среды обычно не находят.

Клиническая картина пневмоцистной пневмонии может проявляться выраженным инфекционно-токсическим синдромом (лихорадка, интоксикация) и склонностью к затяжному и хроническому течению заболевания.

Диагностика проводится с помощью лабораторно-инструментальных исследований.

В общем анализе крови отмечают выраженный лейкоцитоз и увеличение лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, умеренная анемия – снижение гемоглобина, СОЭ может быть в норме или измененным до 50 мм/ч.

Рентгенологически (стандартная рентгенография и КТ) определяют двусторонние интерстициальные изменения, множественные очаговые тени и/или мелкие инфильтраты с преимущественной локализацией в прикорневых отделах, могут располагаться справа и слева (встречается и одностороннее поражение), чередоваться с участками повышенной прозрачности (так называемые явления компенсаторной эмфиземы) и характеризоваться усилением сосудистого рисунка (синдром «вуали» или «хлопья падающего снега»). В отличие от ДТЛ для пневмоцистной пневмонии нехарактерно поражение верхушек легких [49].

Уточнить диагноз помогает определение сатурации кислорода, которая отражает уровень насыщения артериальной крови кислородом и определяется методом пульсоксиметрии – неинвазивного измерения процентного содержания оксигемоглобина в артериальной крови (SpO₂). Норма насыщения крови кислородом для здорового человека: SpO₂ – 95–99%. В отличие от туберкулеза при пневмоцистной пневмонии показатель сатурации кислорода опускается ниже 90%, наиболее часто диагностический интервал составляет 85–75%, снижаясь в тяжелых случаях до 75–55% и ниже [49].

Атипичные пневмонии составляют особую группу заболеваний, этиологическим фактором которых являются возбудители разнообразных оппортунистических инфекций (грибковых, вирусных, паразитарных). Чаще всего эти инфекции развиваются в организме ВИЧ-инфицирован-

ных пациентов, у которых количество CD4+ лимфоцитов снижается до 100 кл/мкл и ниже [50–52].

Атипичные пневмонии протекают с поражением интерстициального пространства легких, развитием диссеминированных поражений легких, что сопровождается развитием выраженной интоксикации, бронхолегочными проявлениями и тяжелой дыхательной недостаточностью.

Для выяснения этиологии пневмонии используют серологические, иммунологические, вирусологические и бактериологические методы исследований, для проведения которых необходимы специальные лаборатории [5, 7–9, 12, 15, 50–52].

Литература/References

1. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы. ПМЖ. 2001; 21: 919–204. / Shmelev E.I. Differentsial'naiia diagnostika disseminirovannykh zabolevaniy legkikh neopukhovevoi prirody. RMZh. 2001; 21: 919–204. [in Russian]
2. Мишин В.Ю., Демикова О.В., Кузьмина Н.В. Диагностика и дифференциальная диагностика гематогенно-диссеминированного туберкулеза легких. Consilium Medicum. 2002; 4 (9): 497–506. / Mishin V.Iu., Demikhova O.V., Kuz'mina N.V. Diagnostika i differentsial'naiia diagnostika gematogenno-disseminirovannogo tuberkuleza legkikh. Consilium Medicum. 2002; 4 (9): 497–506. [in Russian]
3. Кузьмина Н.В., Мишин В.Ю. Рентгенологическая характеристика диссеминированного туберкулеза легких. Проблемы туберкулеза. 2003; 9: 9–11. / Kuz'mina N.V., Mishin V.Iu. Rentgenologicheskaiia kharakteristika disseminirovannogo tuberkuleza legkikh. Problemy tuberkuleza. 2003; 9: 9–11. [in Russian]
4. Кузьмина Н.В., Мишин В.Ю., Лепеха Л.Н., Григорьев Ю.Г. Диссеминированный туберкулез легких. Сургут: СГМУ, 2005. / Kuz'mina N.V., Mishin V.Iu., Lepexha L.N., Grigor'ev Iu.G. Disseminirovannyi tuberkulez legkikh. Surgut: SGMU, 2005. [in Russian]
5. Гранитов В.М. ВИЧ, СПИД, СПИД-ассоциированные инфекции и инвазии. М.: Медицинская книга, 2003. / Granitov V.M. VICH, SPID, SPID-assotsirovannye infektsii i invazii. M.: Meditsinskaia kniga, 2003. [in Russian]
6. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Груздев Б.М. Вторичные заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией. 15-летнее наблюдение. Тер. архив. 2004; 4: 18–20. / Ermak T.N., Kravchenko A.V., Gruzdev B.M. Vtorichnye zabolevaniia u bol'nykh s VICH-infektsiei. 15-letnee nabludenie. Ter. arkhiv. 2004; 4: 18–20. [in Russian]
7. Шахгильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б. и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара Москвы. Тер. архив. 2005; 80 (11): 10–8. / Shakhgil'dian V.I., Vasil'eva T.E., Peregudova A.B. i dr. Spektr, osobennosti klinicheskogo techeniia, diagnostika oportunisticheskikh i soputstvuiushchikh zabolevaniu u VICH-infitsirovannykh bol'nykh infektsionnogo statsionara Moskvy. Ter. arkhiv. 2005; 80 (11): 10–8. [in Russian]
8. Барлетт Дж., Галланта Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Пер. с англ. М.: Р.Валент, 2010. / Bartlett Dzh., Gallanta D. Klinicheskie aspekty VICH-infektsii. Per. s angl. M.: R.Valent, 2010. [in Russian]
9. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Под ред. акад. ПАМН В.В.Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. / VICH-infektsiia i SPID. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. akad. RAMN V.V.Pokrovskogo. M.: GEOTAR-Media, 2013. [in Russian]
10. Зимина В.Н., Кошечкин В.А., Кравченко А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Zimina V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. Tuberkulez i VICH-infektsiia u vzroslykh. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
11. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Розенталь В.В. и др. Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2014; 6 (1): 7–19. / Rassokhin V.V., Beliakov N.A., Rozental' V.V. i dr. Vtorichnye i somaticheskie zabolevaniia pri VICH-infektsii. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2014; 6 (1): 7–19. [in Russian]
12. Пузырева Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор). Журн. инфектологии. 2016; 8 (2): 17–25. / Puzyreva L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Zabolevaniia organov dykhanii pri VICH-infektsii (obzor). Zhurn. infektologii. 2016; 8 (2): 17–25. [in Russian]
13. Рекомендации Европейского клинического общества СПИДа (European AIDS Clinical Society). Октябрь 2017. Русская версия 9.0. / Rekomendatsii Evropeiskogo klinicheskogo obshchestva SPIDa (European AIDS Clinical Society). Oktiabr' 2017. Russkaia versiiia 9.0. [in Russian]
14. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. Изд. 2-е, перераб. и доп. Т. 3. М.: Литерра, 2017; с. 239–50. / Mishin V.Iu., Mishina A.V. Tuberkulez, sochetannyi s VICH-infektsiei. Respiatornaya meditsina. Rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. Izd. 2-e, pererab. i dop. T. 3. M.: Literra, 2017; s. 239–50. [in Russian]

- VICH-infektsiei. Respiratornaia meditsina. Rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. Izd. 2-e, pererab. i dop. T. 3. M.: Literra, 2017; s. 239–50. [in Russian]
15. Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевание легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. Изд. 2-е, перераб. и доп. Т. 3. М.: Литерра, 2017; с. 251–63. / Mishin V.Iu., Protasov A.D., Zhestkov A.V. Zaboolevanie legkikh u patsientov s VICH-infektsiei. Respiratornaia meditsina. Rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. Izd. 2-e, pererab. i dop. T. 3. M.: Literra, 2017; s. 251–63. [in Russian]
 16. Пантелеев А.М., Савина Т.А., Супрун Т.Ю. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных. Проблемы туберкулеза. 2007; 7: 16–9. / Panteleev A.M., Savina T.A., Suprun T.Iu. Vnelegochnyi tuberkulez u VICH-infitsirovannykh. Problemy tuberkuleza. 2007; 7: 16–9. [in Russian]
 17. Мишин В.Ю. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных больных. Consilium Medicum. 2008; 10 (10): 9–14. / Mishin V.Iu. Tuberkulez u VICH-infitsirovannykh bol'nykh. Consilium Medicum. 2008; 10 (10): 9–14. [in Russian]
 18. Бабаева И.Ю., Демикова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. М.: Нью ТЕРРА, 2010. / Babaeva I.Iu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bol'nykh VICH-infektsiei. M.: N'iu TERRA, 2010. [in Russian]
 19. Корнилова З.Х., Луконина И.В., Алексеева Л.П. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2010; 3: 3–9. / Kornilova Z.Kh., Lukonina I.V., Alekseeva L.P. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010; 3: 3–9. [in Russian]
 20. Зимина В.Н., Кравченко А.В., Батыров Ф.А. и др. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. Инфекционные болезни. 2010; 8 (3): 5–8. / Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A. i dr. Generalizovannyi tuberkulez u bol'nykh VICH-infektsiei na stadii vtorichnykh zaboolevani. Infektsionnye bolezni. 2010; 8 (3): 5–8. [in Russian]
 21. Вигрианов В.Ю., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П., Поляков А.Н. Туберкулезный менингоэнцефалит на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2011; 4: 83–5. / Vigrrianov V.Iu., Kornilova Z.Kh., Alekseeva L.P., Poliakov A.N. Tuberkulezny meningoencefalit na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011; 4: 83–5. [in Russian]
 22. Бабаева И.Ю., Демикова О.В., Земскова З.С. Патоморфологические особенности диссеминированного туберкулеза на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2011; 5: 44–5. / Babaeva I.Iu., Demikhova O.V., Zemskova Z.S. Patomorfologicheskie osobennosti disseminirovannogo tuberkuleza na raznykh stadiakh VICH-infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011; 5: 44–5. [in Russian]
 23. Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н. и др. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространения туберкулеза и ВИЧ-инфекции. М.: Р.Валент, 2012. / Filippova T.P., Novitskaia O.N., Bykov Iu.N. i dr. VICH-assotsirovannyi tuberkulez tsentral'noi nervnoi sistemy v regione s vysokim уровнем rasprostraneniia tuberkuleza i VICH-infektsii. M.: R.Valent, 2012. [in Russian]
 24. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Митрушкина В.И. и др. Индивидуальный и стандартный режимы химиотерапии у больных с впервые выявленным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, с позиций доказательной медицины в Российской Федерации. Пульмонология. 2013; 4: 61–7. / Mishina A.V., Mishin V.Iu., Mitrushkina V.I. i dr. Individual'nyi i standartnyi rezhimy khimioterapii u bol'nykh s vperve vyavlenным tuberkulezom, sochetанным s VICH-infektsiei, s pozitsii dokazatel'noi meditsiny v Rossiiskoi Federatsii. Pul'monologii. 2013; 4: 61–7. [in Russian]
 25. Цинзерлинг В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез. Проблемы клинико-морфологических сопоставлений. Мед. академ. журн. 2013; 13 (4): 87–91. / Tsinzerling V.A. VICH-infektsiia i tuberkulez. Problemy kliniko-morfologicheskikh sopostavlenii. Med. akad. zhurn. 2013; 13 (4): 87–91. [in Russian]
 26. Иванов А.К., Максимов Г.В., Мукомолов С.Л. и др. Плевриты у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Журн. инфектологии. 2014; 6 (1): 24–7. / Ivanov A.K., Maksimov G.V., Mukomolov S.L. i dr. Plevrity u bol'nykh tuberkulezom i VICH-infektsiei. Zhurn. infektologii. 2014; 6 (1): 24–7. [in Russian]
 27. Рымонова И.В., Сергеева Н.В., Собкин А.Л., Мишин В.Ю. Течение генерализованного туберкулеза с поражением органов дыхания и центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и социально значимые заболевания. 2014; 9: 63–4. / Rymonova I.V., Sergeeva N.V., Sobkin A.L., Mishin V.Iu. Tchenie generalizovannogo tuberkuleza s porazheniem organov dykhaniia i tsentral'noi nervnoi sistemy u bol'nykh VICH-infektsiei. Tuberkulez i sotsial'no znachimye zaboolevaniia. 2014; 9: 63–4. [in Russian]
 28. Мишина А.В., Дитятков А.Е., Мишин В.Ю. Гендерные и клинические особенности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете противотуберкулезного диспансера. Мед. альянс. 2015; 3: 41–3. / Mishina A.V., Ditiatkov A.E., Mishin V.Iu. Gendernye i klinicheskie osobennosti bol'nykh tuberkulezom, sochetанным s VICH-infektsiei, sostoyashchikh na uchete protivotuberkuleznogo dispansera. Med. alyans. 2015; 3: 41–3. [in Russian]
 29. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Левченко М.В. и др. Социально-возрастной статус, клиника, эффективность лечения и диспансерное наблюдение больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Практическая пульмонология. 2016; 4: 16–23. / Mishin V.Iu., Mishina A.V., Levchenko M.V. i dr. Sotsial'no-voznrastnoi status, klinika, effektivnost' lecheniia i dispansernoe nabludenie bol'nykh tuberkulezom, sochetанным s VICH-infektsiei. Prakticheskaiia pul'monologiiia. 2016; 4: 16–23. [in Russian]
 30. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей. Под ред. А.Э.Эргешева. Гл. 8. М.: Галлея-Принт, 2017; с. 375–80. / Mishin V.Iu., Mishina A.V. Tuberkulez, sochetанный s VICH-infektsiei. Tuberkulez organov dykhaniia. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. A.E.Ergeshova. Gl. 8. M.: Galleia-Print, 2017; s. 375–80. [in Russian]
 31. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Левченко М.В. и др. Сочетанные инфекции. Туберкулез и ВИЧ-инфекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (11): 59–63. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.59-63 / Mishin V.Iu., Mishina A.V., Levchenko M.V. et al. Tuberculosis and HIV co-infection. Consilium Medicum. 2017; 19 (11): 59–63. DOI: 10.26442/2075-1753_19.11.59-63 [in Russian]
 32. Зимина В.Н., Васильева И.А., Кравченко А.В. и др. Диагностика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2014; 10: 3–10. / Zimina V.N., Vasil'eva I.A., Kravchenko A.V. i dr. Diagnostika tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 10: 3–10. [in Russian]
 33. Бабаева, И.Ю., Фролова О.П., Демикова О.В. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Проблемы туберкулеза. 2006; 10: 20–5. / Babaeva, I.Iu., Frolova O.P., Demikhova O.V. Rentgenologicheskie osobennosti disseminirovannogo tuberkuleza legkikh na pozdnykh stadiakh VICH-infektsii. Problemy tuberkuleza. 2006; 10: 20–5. [in Russian]
 34. Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Манина В.В. и др. Возможности различных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016; 8: 14–22. / Starshinova A.A., Panteleev A.M., Manina V.V. i dr. Vozmozhnosti razlichnykh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u patsientov s VICH-infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 8: 14–22. [in Russian]
 35. Мишин В.Ю., Морозов И.А., Григорьев Ю.Г. и др. Диагностическая и клиническая значимость внутрикожной пробы Манту и Диаскинтеста у здоровых и больных туберкулезом органов дыхания молодого возраста. Инфекционные болезни. 2016; 14 (4): 56–62. / Mishin V.Iu., Morozov I.A., Grigor'ev Iu.G. i dr. Diagnosticheskaiia i klinicheskaiia znachimost' vnutrikozhnoi proby Mantu i Diaskintesta u zdorovykh i bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniia molodogo vozrasta. Infektsionnye bolezni. 2016; 14 (4): 56–62. [in Russian]
 36. Зимина В.Н., Микова О.Е., Варейская Т.А. и др. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным статусом ВИЧ-инфекции. Туберкулез и болезни легких. 2017; 7: 17–23. / Zimina V.N., Mikova O.E., Varet'skaia T.A. i dr. Vyivlenie mikobakterii tuberkuleza v mokrote i massivnost' bakteriovydeleniia u bol'nykh tuberkulezom s razlichnym statusom VICH-infektsii. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 7: 17–23. [in Russian]
 37. Литвинов В.И., Мороз А.М. Лабораторная диагностика туберкулеза. М.: МНПЦБТ, 2001. / Litvinov V.I., Moroz A.M. Laboratornaia diagnostika tuberkuleza. M.: MNPTsBT, 2001. [in Russian]
 38. Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии и микобактериозы. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011; 6: 4–10. / Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Netuberkuleznye mikobakterii i mikobakteriozy. Epidemiologiiia i infektsionnye bolezni. 2011; 6: 4–10. [in Russian]
 39. Старкова Д.А. Mycobacterium avium – актуальный возбудитель микобактериоза человека. Инфекция и иммунитет. 2013; 3 (1): 29–30. / Starkova D.A. Mycobacterium avium – aktual'nyi vzbuditel' mikobakterioza cheloveka. Infektsiia i immunitet. 2013; 3 (1): 29–30. [in Russian]
 40. Оттен Т.Ф., Васильева А.В. Микобактериоз. СПб.: Медицинская пресса, 2005. / Otten T.F., Vasil'eva A.V. Mikobakterioz. SPb.: Meditsinskaia pressa, 2005. [in Russian]
 41. Андриевская С.Н., Смирнова С.Н., Черноусова Л.Н. Возбудитель туберкулеза, строение, лекарственная устойчивость, нетуберкулезные микобактерии. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей. Под ред. А.Э.Эргешева. Гл. 1. М.: Галлея-Принт, 2017; с. 10–74. / Andrievskaia S.N., Smirnova S.N., Chernousova L.N. Vzbuditel' tuberkuleza, stroenie, lekarstvennaia ustoiichivost', netuberkuleznye mikobakterii. Tuberkulez organov dykhaniia. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. A.E.Ergeshova. Gl. 1. M.: Galleia-Print, 2017; s. 10–74. [in Russian]
 42. Гунтупова Л.Д., Борисов С.Е., Макарова М.В., Хачатурьянц Е.Н. Микобактериозы органов дыхания: эпидемиология, микробиологические и клинические аспекты диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 2: 8–14. / Guntupova L.D., Borisov S.E., Makarova M.V., Hachatur'yanets E.N. Mikobakteriozy organov dykhaniia: epidemiologiiia, mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty diagnostiki. Epidemiologiiia i infektsionnye bolezni. 2012; 2: 8–14. [in Russian]

- va L.D., Borisov S.E., Makarova M.V., Khachaturlants E.N. Mikobakteriozy organov dykhanii: epidemiologiya, mikrobiologicheskie i klinicheskie aspekty diagnostiki. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. 2012; 2: 8–14. [in Russian]
43. Мишин В.Ю. Туберкулез и другие микобактериальные инфекции. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. Гл. 9. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 226–35. / Mishin V.Iu. Tuberkulez i drugie mikobakterial'nye infektsii. Pul'monologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. akad. RAMN A.G.Chuchalina. Gl. 9. M.: GEOTAR-Media, 2014; s. 226–35. [in Russian]
44. Эргешов А.Э., Шмелев Е.И., Ковалевская М.Н. и др. Микобактериозы в практике врачей пульмонологов и фтизиатров. Туберкулез и болезни легких. 2016; 9: 39–43. / Ergeshov A.E., Shmelev E.I., Kovalevskaja M.N. i dr. Mikobakteriozy v praktike vrachei pul'monologov i ftiziatrov. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 9: 39–43. [in Russian]
45. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Собкин А.Л., Рымонова И.В. и др. Особенности клинических проявлений и течения туберкулеза и микобактериоза легких, сочетанных с ВИЧ-инфекцией. Сборник трудов XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб., 2017. / Mishin V.Iu., Mishina A.V., Sobkin A.L., Rymonova I.V. i dr. Osobennosti klinicheskikh proiavlenii i techenii tuberkuleza i mikobakterioza legkikh, sochetannykh s VICH-infektsiei. Sbornik trudov XXV Natsional'nogo kongressa po bolezniam organov dykhanii. SPb., 2017. [in Russian]
46. Михайлова Н.Р., Калинина Т.Н., Лосин Е.И. и др. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз. Вестн. Оренбургского гос. университета. 2015; 3: 212–4. / Mikhailova N.R., Kalinina T.N., Losin E.I. i dr. Redkie oportunisticheskie zabolevaniia u VICH-infitsirovannykh patsientov: atipichnyi mikobakterioz. Vestn. Orenburgskogo gos. universiteta. 2015; 3: 212–4. [in Russian]
47. Каражас Н.В., Дехнич А.В. Пневмоцистная пневмония: клинические и микробиологические аспекты. Клин. микробиология и антимикробная химиотер. 1999; 1 (1): 18–22. / Karazhas N.V., Dekhnych A.V. Pnevmoitsistnaia pnevmonia: klinicheskie i mikrobiologicheskie aspekty. Klin. mikrobiologiya i antimikrobaia khimioter. 1999; 1 (1): 18–22. [in Russian]
48. Боровицкий В.С. Пневмоцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция). Проблемы мед. микологии. 2012; 14 (1): 13–20. / Borovitskii V.S. Pnevmoitsistnaia pnevmonia, etiologiya, patogenez, klinika, differentsial'naia diagnostika, lechenie (leksiia). Problemy med. mikologii. 2012; 14 (1): 13–20. [in Russian]
49. Самитова Э.Р., Ермак Т.Н., Токмалаев А.К. и др. Диагностика пневмоцистной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни. 2007; 5 (4): 66–8. / Samitova E.R., Ermak T.N., Tokmalaev A.K. i dr. Diagnostika pnevmoitsistnoi pnevmonii u bol'nykh VICH-infektsiei. Infeksionnye bolezni. 2007; 5 (4): 66–8. [in Russian]
50. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция: диагностика, клиника и лечение. М.: МИА, 2004. / Karimova I.M. Gerpesvirusnaia infektsiia: diagnostika, klinika i lechenie. M.: MIA, 2004. [in Russian]
51. Шахгильдян В.И., Литвинов Н.Г., Морзова С.Г. и др. Клиническое значение обнаружения ДНК микобактерий туберкулеза, цитомегаловируса, токсоплазмы в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах бронхов у ВИЧ-инфицированных больных с легочной патологией. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2006; 4: 50–4. / Shakhgil'dian V.I., Litvinov N.G., Morzova S.G. i dr. Klinicheskoe znachenie obnaruzheniia DNK mikobakterii tuberkuleza, tsitomegalovirusa, toksoplazmy v bronkhoal'veoliarnom lavazhe i biopatakh bronkhov u VICH-infitsirovannykh bol'nykh s legochnoi patologiei. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. 2006; 4: 50–4. [in Russian]
52. Степанова Е.В., Леонова О.Н., Кабанова В.И. Цитомегаловирусная инфекция у больных ВИЧ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013; 5 (2): 66–73. / Stepanova E.V., Leonova O.N., Kabanova V.I. Tsitomegalovirusnaia infektsiia u bol'nykh VICH. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2013; 5 (2): 66–73. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишин Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», гл. науч. сотр. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: mishin.vy@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: snit@ctri.ru

Мишина Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии, зав. учебной частью ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», филиал по ВАО и СВАО ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». E-mail: av.mishina@yandex.ru

Диссеминированный туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: диагностика и течение генерализованного диссеминированного туберкулеза в сочетании с другими вторичными оппортунистическими заболеваниями у больного с ВИЧ-инфекцией и наркозависимостью (клинический случай)

А.В.Мишина^{✉1,2}, В.Ю.Мишин^{1,3}, А.Э.Эргешов³, М.В.Левченко²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²Филиал по ВАО и СВАО ГКУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127229, Россия, Москва, ул. Докукина, д. 18;

³ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

✉av.mishina@yandex.ru

В статье описан клинический случай особенностей диагностики, комплексного лечения и исхода генерализованного диссеминированного туберкулеза в сочетании с другими вторичными оппортунистическими заболеваниями у больного на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, страдающего наркотической зависимостью. Приведен анализ особенностей мультиморбидного состояния больного с IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования, без антиретровирусной терапии, с генерализованным диссеминированным туберкулезом в сочетании с грибковым поражением кожных покровов. Особенности данного случая явились длительное применение внутривенных наркотиков, наличие хронического гепатита С, полиаденопатии, энцефалопатии, невропатии и хронического бронхита в стадии обострения. Авторы акцентируют внимание на низкой мотивации и неприверженности больного комплексному лечению, что требует мультидисциплинарного наблюдения врачей разных специальностей, в том числе психолога, нарколога, психиатра, невропатолога, дерматолога. Рассматривается вопрос о создании специализированных лечебно-профилактических учреждений для данного контингента больных.

Ключевые слова: диссеминированный туберкулез, ВИЧ-инфекция, вторичные оппортунистические заболевания, наркомания, химиотерапия туберкулеза, антиретровирусная терапия, лечение оппортунистических заболеваний.

Для цитирования: Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., Левченко М.В. Диссеминированный туберкулез на поздних стадиях ВИЧ-инфекции: диагностика и течение генерализованного диссеминированного туберкулеза в сочетании с другими вторичными оппортунистическими заболеваниями у больного с ВИЧ-инфекцией и наркозависимостью (клинический случай). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 14–20. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.14-20

Case reports

Disseminated tuberculosis in the late stages of HIV infection: diagnosis and course of generalized disseminated tuberculosis in combination with other secondary opportunistic diseases in a patient with HIV infection and drug dependence (clinical case)

A.V.Mishina^{✉1,2}, V.Yu.Mishin^{1,3}, A.E.Ergeshov³, M.V.Levchenko²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²Branch in EAD and NEAD of Moscow Scientific-Practical Center for Tuberculosis of the Department of Health of Moscow. 127229, Russian Federation, Moscow, ul. Dokukina, d. 18

³Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, lauzskaia alleia, d. 2

✉av.mishina@yandex.ru

Abstract

The article describes a clinical case of peculiarities of diagnosis, complex treatment and outcome of generalized disseminated tuberculosis in combination with other secondary opportunistic diseases in a patient at late stages of HIV infection suffering from drug dependence. The analysis of features of multimorbid condition of the patient IVC stage of HIV infection in the stage of progression, without antiretroviral therapy, with generalized disseminated tuberculosis in combination with fungal lesions of the skin. The features of this case was the prolonged use of intravenous drugs, chronic hepatitis C, polyadenopathy, encephalopathy, neuropathy and chronic bronchitis in the acute stage. The authors focus on the low motivation and non-commitment of the patient to complex treatment, which requires multidisciplinary supervision of doctors of various specialties, including a psychologist, a narcologist, a psychiatrist, a neurologist, a dermatologist, and consider the creation of specialized treatment and preventive institutions for this contingent of patients.

Key words: disseminated tuberculosis, HIV infection, secondary opportunistic diseases, drug addiction, chemotherapy of tuberculosis, antiretroviral therapy, treatment of opportunistic diseases.

For citation: Mishina A.V., Mishin V.Yu., Ergeshov A.E., Levchenko M.V. Disseminated tuberculosis in the late stages of HIV infection: diagnosis and course of generalized disseminated tuberculosis in combination with other secondary opportunistic diseases in a patient with HIV infection and drug dependence (clinical case). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 14–20. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.14-20

В клинической практике хорошо известно, что генерализованные диссеминированные туберкулезные процессы у больных ВИЧ наблюдаются, как правило, на поздних (IVB и IVB) стадиях заболевания при снижении количества CD4+ лимфоцитов менее 200 кл/мкл и ниже, при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ). При данном состоянии у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких отмечаются генерализация специфического процесса и развитие внелегочных форм туберкулеза, таких как экссудативный плеврит, выпотной перикардит, туберкулез внутригрудных и периферических лимфатических узлов, кишечника, печени, селезенки, почек, мозговых оболочек, вещества мозга и прочих органов. А также присоединяются и другие вторичные оппортунистические заболевания (вирусные, грибковые и др.). При этом почти 80% пациентов страдают наркозависимостью и алкоголизмом, что наряду с прогрессирующей энцефалопатией и невропатией проявляется в неадекватном отношении к своему здоровью, имеют низкую мотивацию к лечению и проявляют полную неприверженность комплексному лечению. Ввиду этого туберкулезный процесс неуклонно прогрессирует, развиваются выраженная иммуносупрессия и терминальная (V) стадия ВИЧ-инфекции с летальным исходом [1–9].

Клинический случай

Пациент – мужчина 38 лет, неработающий. Был взят на учет кабинета противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в противотуберкулезном диспансере (ПТД) с клиническим диагнозом: милиарный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации; в мокроте выявлены микобактерии туберкулеза (МБТ)+; ВИЧ-инфекция IVB стадии, фаза прогрессирования без АРВТ; полиаденопатия, энцефалопатия, невропатия, диарея; хронический вирусный гепатит С; грибковое поражение стоп и ногтей пальцев нижних конечностей; хронический бронхит в стадии обострения; наркомания.

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет применяет внутривенные наркотики, постоянно употребляет алкогольные напитки, курит, в течение 3 лет отбывал судебное наказание в исправительном тюремном учреждении, где были диагностированы ВИЧ-инфекция и гепатит С, но АРВТ не получал. В браке не состоит, живет с матерью. Не работает. Контакт с больными туберкулезом отрицает. После освобождения в СПИД-центр по месту жительства не обращался. Продолжает употреблять внутривенные наркотики и алкоголь, курит.

Обратился в поликлинику по месту жительства по поводу повышения температуры тела и кашля с выделением мокроты, увеличения периферических лимфатических узлов и диареи. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявлены множественные мелкие очаги на всем протяжении легких, с мелкими очагами просветления в верхних долях, увеличенные внутригрудные лимфатические узлы и утолщение междолевой плевры.

По поводу выявленных изменений в легких и внутригрудных лимфатических узлов направлен на консультацию в кабинет противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в ПТД по месту жительства. При микроскопии мазка мокроты были обнаружены МБТ(+). При проведении исследования крови иммуноферментным методом обнаружены антитела к ВИЧ. В СПИД-центре, куда был направлен пациент, диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден полимеразной цепной реакцией (ПЦР) при обнаружении РНК ВИЧ, при этом вирусная нагрузка составляла 1 111 464 РНК ВИЧ коп/мл в крови. При иммунологическом исследовании количество CD4+ лимфоцитов составило всего 150 кл/мкл.

Пациент был направлен на стационарное лечение в специализированное отделение туберкулезной больницы для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, где находился 2 мес.

При поступлении жалобы на слабость, потливость в ночное время, повышение температуры тела до 38°C, похудение на 6 кг, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, одышку при умеренной нагрузке, периодические головные боли и тянущие боли в нижних конечностях, диарею. Состояние средней степени тяжести. Кожные покровы стоп и ногти на пальцевых фалангах поражены грибковыми изменениями. Пальпируются почти все группы увеличенных периферических узлов. При перкуссии в верхних отделах обоих легких отмечается притупление перкуторного звука, а на остальном протяжении – с тимпаническим оттенком. При аускультации в легких выслушиваются жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы, а в верхних отделах левого легкого на фоне жесткого дыхания – средне- и крупнопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений – 30 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. Артериальное давление (АД) – 110/50 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги, при пальпации несколько болезненна. Симптом поколачивания по почкам безболезненный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, свободное. Стул жидкий, нерегулярный, безболезненный. Клинический анализ крови: СОЭ – 66 мм/ч, гемоглобин (Hb) – 142 г/л, лейкоциты – $4,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 52%, эозинофилы – 0%, моноциты – 6%, лимфоциты – 35%. При биохимическом исследовании крови: общий билирубин – 18,7 мкмоль/мл, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 120,2 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 90,9 Ед/л, щелочная фосфатаза – 46 Ед/л. В крови выявлены антитела к вирусному гепатиту С: иммуноглобулины (Ig)G и IgM, при ПЦР обнаружены РНК вируса гепатита С.

Иммунологический анализ крови: CD4+ лимфоциты – 190 кл/мкл в крови. Вирусная нагрузка: 1 183 413 РНК ВИЧ коп/мл крови. При микроскопии и посеве мокроты обнаружены МБТ(+). При исследовании соскоба с ногтей пальцев стоп выявлен грибок рода *Candida*.

На обзорной и боковой рентгенограмме (рис. 1, 2) на фоне деформированного легочного рисунка определяются неравномерно расположенные множественные мелкие очаги средней интенсивности на всем протяжении легких с нечеткими контурами, негомогенного характера и нали-

Рис. 1. Обзорная рентгенограмма легких больного при первом поступлении в специализированное отделение туберкулезной больницы.



нием нескольких деструктивных изменений от 1 до 2 см в диаметре с очагами просветления в верхних долях. Увеличенные внутригрудные лимфатические узлы. Корни легких деформированы и расширены. Выявляется утолщение междолевой плевры.

При бронхоскопии патологии в трахее и крупных бронхах не выявлено.

Был подтвержден диагноз: милиарный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада. Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации. МБТ(+). ВИЧ-инфекция IVB стадии, фаза прогрессирования без АРВТ. Полиаденопатия, энцефалопатия, невропатия, диарея. Хронический вирусный гепатит С. Кандидоз стоп и ногтей пальцев нижних конечностей. Хронический бронхит в стадии обострения. Наркомания.

Больной начал противотуберкулезное лечение, состоящее из комбинации: изониазид (0,6 г/сут), рифабутин (0,3 г/сут), пиперазид (1,5 г/сут), этамбутол (1,4 г/сут), канамицин (1 г/сут внутримышечно) и левофлоксацин (0,5 г/сут). Назначена также АРВТ (Интеленс, Комбивир). Получал также витаминотерапию, гепатопротекторы и антигрибковые лекарственные средства. Постоянно находился под наблюдением нарколога и психолога, но в этот период времени не прекращал употреблять наркотические средства и алкоголь. Через 2 мес за неоднократное нарушение лечебного режима (употребление внутривенных наркотиков и алкоголя) был выписан с направлением в кабинет противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в ПТД по месту жительства для продолжения лечения в амбулаторных условиях и в СПИД-центр – для продолжения АРВТ.

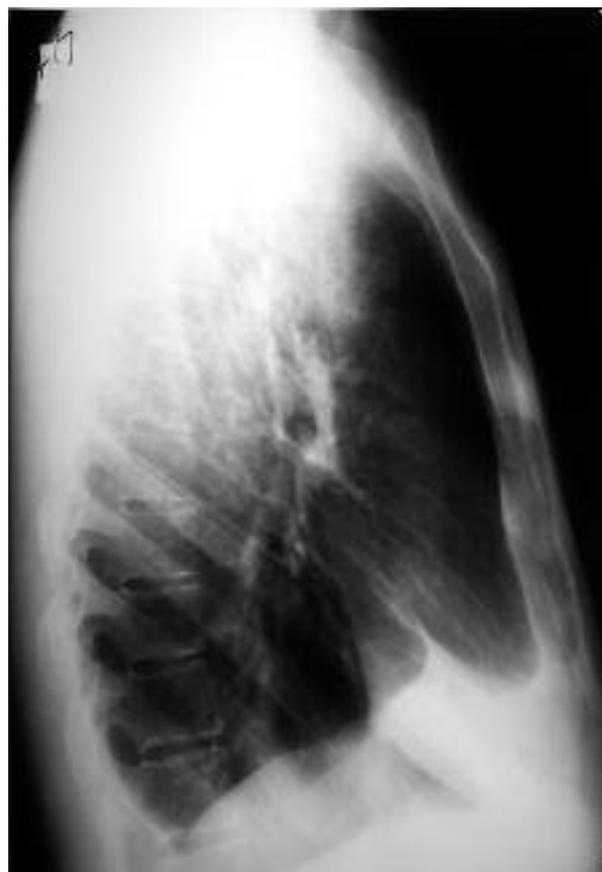
Больной нерегулярно посещал кабинет противотуберкулезной помощи для больных ВИЧ-инфекцией в ПТД и не получал качественного лечения, несмотря на неоднократные беседы с врачом, а при посещении места жительства врачом, в том числе с участковым полицейским, отсутствовал или находился в состоянии наркотического или алкогольного опьянения. СПИД-центр не посещал и АРВТ не получал.

Через 3 мес после выписки из стационара у больного отмечалось ухудшение состояния, повысилась температура тела до 39°C, усилился кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, выросла слабость, снизилась масса тела на 4 кг.

Обратился в кабинет противотуберкулезной помощи в ПТД мокроте вновь обнаружены МБТ(+), к этому времени уже были известны данные первичной лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину и стрептомицину. После осмотра фтизиатра вновь был срочно госпитализирован в отделение противотуберкулезного стационара для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, где находился 2 мес.

При поступлении состояние тяжелое, жалобы на слабость, потливость в ночное время, повышение температуры тела до 39°C, похудение на 4 кг, кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты, одышку при умеренной физической нагрузке, периодические головные боли и тянущие боли в нижних конечностях. Кожные покровы бледные, слизистые бледные и влажные. На коже стоп и ногтей пальцев ног выраженные грибковые поражения. Пальпируются почти все группы увеличенных периферических узлов. При перкуссии в верхних и средних отделах обоих легких отмечается притупление перкуторного звука, а на остальном протяжении – с тимпаническим оттенком. При аускультации в легких выслушиваются жесткое дыхание и рассеянные сухие хрипы, а в верхних отделах легких на фоне жесткого дыхания – средне- и крупнопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений – 20 в минуту. Тоны сердца приглушенные, ритмичные. АД – 100/60 мм рт. ст. Симптом поколачивания по почкам безболезненный с обеих сторон. Мочевыделение безболезненное, свобод-

Рис. 2. Фронтальная рентгенограмма легких больного при первом поступлении в специализированное отделение туберкулезной больницы.



ное. Стул жидкий, нерегулярный, болезненный. Печень увеличена и пальпируется на 2–3 см ниже реберной дуги, болезненна. Клинический анализ крови: СОЭ – 53 мм/ч, Hb – 141 г/л, лейкоциты – $6,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 1%, сегментоядерные нейтрофилы – 50%, эозинофилы – 2%; моноциты – 6%, лимфоциты – 41%. При биохимическом исследовании крови: общий билирубин – 28,7 мкмоль/мл, АЛТ – 166,7 Ед/л, АСТ – 89,7 Ед/л, щелочная фосфатаза – 66 Ед/л. В крови выявлены антитела к вирусному гепатиту С (IgG и IgM), при ПЦР обнаружены РНК вируса гепатита С.

Иммунологический анализ крови: CD4+ лимфоциты – 93 кл/мкл крови. Вирусная нагрузка 1 100 567 РНК ВИЧ коп./мл крови. При микроскопии и посеве мокроты обнаружены МБТ(+).

Обзорная и боковая рентгенограммы органов грудной клетки. На обзорной и боковой рентгенограммах (рис. 3, 4) по сравнению с предшествующими рентгенограммами (см. рис. 1, 2) отмечается отрицательная динамика туберкулезных изменений в легких. В верхней доле левого легкого инфильтративная тень, значительно увеличилось количество очагов диссеминации и деструктивных изменений. В верхней доле левого легкого сформировалась каверна 3–4 см в диаметре. Корни легких деформированы и расширены. Выявляется утолщение междолевой плевры, costo-диафрагмальные синусы затемнены и не дифференцируются, что свидетельствует о появлении ограниченного плеврального выпота.

При бронхоскопии патологии в трахее и крупных бронхах не выявлено.

Был вновь подтвержден диагноз: милиарный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации; экссудативный плеврит, МБТ(+); ВИЧ-инфекция IVB ста-

Рис. 3. Обзорная рентгенограмма легких больного при повторном поступлении в специализированное отделение туберкулезной больницы.



Рис. 4. Фронтальная рентгенограмма легких больного при повторном поступлении в специализированное отделение туберкулезной больницы.



дии, фаза прогрессирования без АРВТ; полиаденопатия, энцефалопатия, невропатия, диарея; хронический вирусный гепатит С; кандидоз стоп и ногтей пальцев нижних конечностей; хронический бронхит в стадии обострения; наркомания.

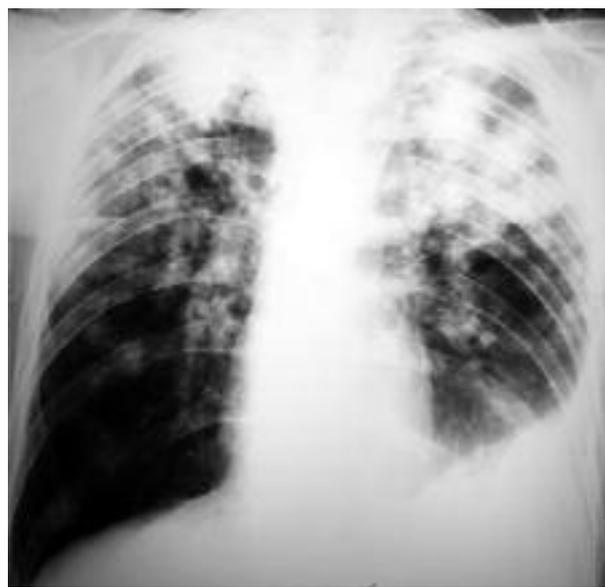
Больному в соответствии с данными устойчивости МБТ к рифампицину назначен индивидуальный режим химиотерапии, состоящий из комбинации: феназид (0,5 г/сут), пиразинамид (1,5 г/сут), этамбутол (1,4 г/сут), канамицин (1 г/сут внутримышечно), левофлоксацин (0,5 г/сут) и протионамид (0,75 г/сут). Продолжена ранее назначенная АРВТ. Получал также витаминотерапию, гепатопротекторы и антигрибковые лекарственные средства. Постоянно находился под наблюдением нарколога и психолога. В этот период времени, как и в первую госпитализацию, не прекращал употреблять наркотические средства и алкоголь. Через 3 мес за неоднократное нарушение лечебного режима (продолжал употреблять внутривенные наркотики и алкоголь), был выписан с направлением по месту жительства в кабинет противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в ПТД для продолжения лечения в амбулаторных условиях и в СПИД-центр – для продолжения АРВТ. Больной, так же как и ранее, нерегулярно посещал кабинет противотуберкулезной помощи для контролируемого лечения и обследования, не смотря на неоднократные беседы с врачом, а при посещении места жительства последним, в том числе с участковым полицейским, отсутствовал или находился в состоянии наркотического или алкогольного опьянения. СПИД-центр не посещал и АРВТ не получал.

Через 2 мес после последней выписки по телефону мать сообщила врачу кабинета противотуберкулезной помощи в ПТД, что в последние дни у больного резко ухудшилось состояние, повысилась температура тела до 40°C, усилился кашель с выделением слизисто-гнойной мокроты с прожилками крови, резко усилилась слабость, появилась боль в области живота с нарушением стула в виде поноса со слизистыми выделениями, похудел на 6 кг. Больной по жизненным показаниям по скорой помощи срочно был госпитализирован в специализированный стационар для больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, где находился 3 нед.

При поступлении состояние крайне тяжелое. Видимые слизистые с желтушным оттенком. Кожные покровы бледные, влажные с желтушным оттенком, кандидоз стоп и ногтей ног. Пальпируются почти все группы увеличенных периферических узлов. При перкуссии по всем поверхностям легких отмечается притупление перкуторного звука, только в нижних отделах правого легкого с тимпаническим оттенком. При аускультации в легких выслушиваются ослабленное жесткое дыхание и множество средне- и крупнопузырчатых хрипов. Частота дыхательных движений – 40 в минуту. АД – 80/40 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот несколько вздут и при пальпации болезненный. Печень на 4–5 см ниже края реберной дуги, при пальпации болезненна. Симптом поколачивания по почкам болезненный с обеих сторон. Мочепускание безболезненное, свободное. Стул жидкий, многократный, болезненный. Клинический анализ крови: СОЭ – 73 мм/ч, Нб – 91 г/л, лейкоциты – $6,3 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 11%, сегментоядерные нейтрофилы – 60%, эозинофилы – 4%; моноциты – 4%, лимфоциты – 21%. При биохимическом исследовании крови: общий билирубин – 48,7 мкмоль/мл, АЛТ – 199,2 Ед/л, АСТ – 97,7 Ед/л, щелочная фосфатаза – 75 Ед/л. В крови выявлены антитела к вирусному гепатиту С (IgG и IgM), при ПЦР обнаружены РНК вируса гепатита С.

Иммунологический анализ крови: CD4+ лимфоциты – 31 кл/мкл крови. Вирусная нагрузка 5 640 231 РНК ВИЧ коп/мл крови. При микроскопии и посеве мокроты обнаружены МБТ(+), при посеве кала также выявлены МБТ(+). К этому времени стала известна вторичная множественная лекарственная устойчивость МБТ и выявлена устойчивость к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину и протионамиду, в то время как первичная была только к рифампицину и стрептомицину.

Рис. 5. Обзорная рентгенограмма легких больного при экстренной госпитализации в специализированное отделение туберкулезной больницы.



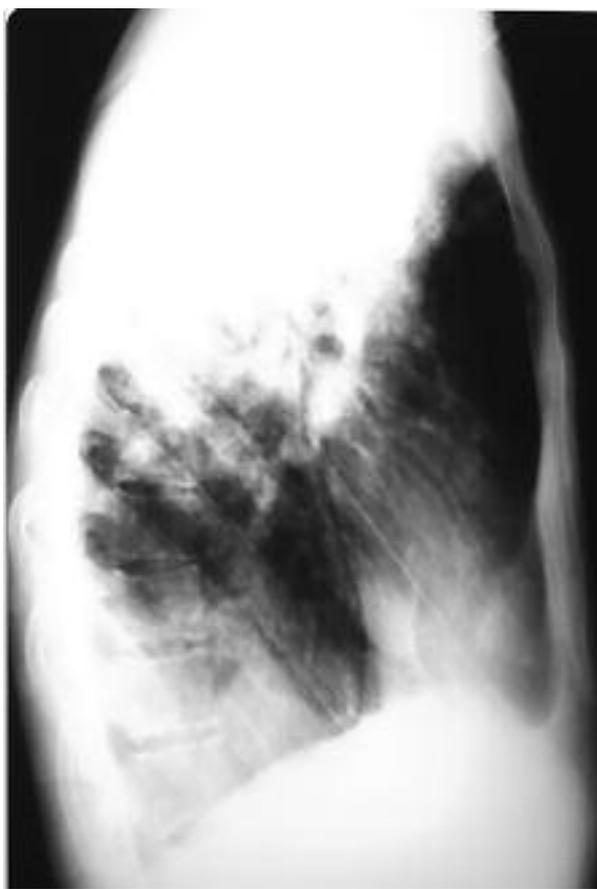
На обзорной и боковой рентгенограмме (рис. 5, 6) по сравнению с предыдущей рентгенограммой (см. рис. 3, 4) отмечается значительная отрицательная динамика туберкулезных изменений в легких. В верхних долях обоих легких образовались инфильтративные и крупноочаговые изменения, интенсивность их стала значительно более высокой, увеличились не только количество и размеры каверн, в верхней доле левого легкого сформировалась гигантская каверна 4×5 см в диаметре. В нижних отделах легких, больше слева, появилась интенсивная тень, прилежащая к costальной плевре и диафрагме, которая полностью не дифференцируется, с верхним четким вогнутым внутрь контуром, тень средостения несколько сдвинута вправо, что отражает развитие двухстороннего экссудативного плеврита. Корни легких несколько смещены вверх, расширены и деформированы.

При плевральной пункции получено 100 мл гнойной жидкости. При посеве плевральной жидкости на питательные среды был получен рост неспецифической патогенной микрофлоры и МБТ(+). При посеве кала – также получен рост МБТ(+).

Был установлен диагноз: казеозная пневмония верхних долей обоих легких в фазе инфильтрации, распада и обсеменения. МБТ(+). Множественная лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину и протионамиду. Двухсторонний экссудативный плеврит. Эмпиема левой плевральной полости. МБТ(+). Туберкулез кишечника. МБТ(+). V терминальная стадия ВИЧ-инфекции, фаза прогрессирования. Кандидоз стоп и ногтей нижних конечностей. Полиаденопатия, энцефалопатия, невропатия. Хронический вирусный гепатит С. Хронический гнойный бронхит в стадии обострения. Инфекционно-токсический шок.

Больной поступил в палату интенсивной терапии, где в полном объеме проводились комплексное лечение токсико-инфекционного шока, полиорганной и дыхательной недостаточности и химиотерапия. В соответствии с данными вторичной устойчивости к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, канамицину и протионамиду назначен индивидуальный режим химиотерапии, состоящий из комбинации: пиразинамид (1,5 г/сут), левофлоксацин (0,5 г/сут), капреомицин (1 г/сут) и циклосерин (0,75 г/сут). Продолжена также ранее назначенная АРВТ (Интеленс, Комбивир). Однако, несмотря на интенсивную

Рис. 6. Фронтальная рентгенограмма легких больного при экстренной госпитализации в специализированное отделение туберкулезной больницы.



комплексную терапию, 28.08.2011 больной умер на фоне прогрессирующего течения туберкулеза, сочетанного с IV стадией ВИЧ-инфекции, на фоне тяжелого инфекционно-токсического шока, полиорганной и легочно-сердечной недостаточности.

При патологоанатомическом исследовании выявлены: генерализованный туберкулез; двухсторонняя казеозная пневмония в фазе инфильтрации и распада, МБТ(+); двухсторонний экссудативный плеврит; эмпиема левой плевральной полости, МБТ(+); туберкулез подмышечных лимфатических узлов; туберкулез мезентериальных лимфатических узлов; туберкулез кишечника, МБТ(+); перитонит. Осложнения: легочное сердце – умеренная дилатация полостей правых отделов сердца, гипертрофия миокарда правого желудочка 0,7 см. Острые геморрагические эрозии слизистой оболочки желудка, острая язва по большой кривизне тела желудка. Язвенно-некротические поражения тонкого кишечника. Отек легких. Анемия. Кахексия. Сопутствующие заболевания: хронический вирусный гепатит С с фиброзом печени.

Данное клиническое наблюдение иллюстрирует летальный исход от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, когда на всех этапах больной проявлял полную неприверженность как лечению туберкулеза, так и терапии ВИЧ-инфекции, не прекращал употребления психоактивных веществ и алкоголя. В этом случае сочетанная патология неуклонно прогрессировала, и был констатирован летальный исход.

Необходимо акцентировать внимание врачей на том, что такие пациенты, страдающие наркоманией, имеют низкую мотивацию и неприверженность лечению, что требует мультидисциплинарного наблюдения врачей разных специальностей, в том числе психолога, нарколога, психиатра,

невропатолога, дерматолога. Это ставит серьезный вопрос о создании специализированных лечебно-профилактических учреждений для данной категории больных туберкулезом и другими заболеваниями, сочетанными с ВИЧ-инфекцией, для строго контролируемого лечения, в том числе наркотической зависимости и алкоголизма.

Литература/References

1. Бабаева И.Ю., Демикова О.В., Кравченко А.В. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией. М.: Нью Терра, 2010. / Babaeva I.Iu., Demikhova O.V., Kravchenko A.V. Disseminirovannyi tuberkulez legkikh u bol'nykh VICH-infektsiei. M.: Niu Terra, 2010. [in Russian]
2. Зими́на В.Н., Кошечкин, Кравченко А.В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Zimina V.N., Koshechkin, Kravchenko A.V. Tuberkulez i VICH-infektsiia u vzroslykh. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
3. Кытманова Л.Ю., Дегтярев А.А. Факторы, определяющие приверженность к терапии у больных с ВИЧ-инфекцией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013; 5 (1): 100–8. / Kytmanova L.Iu., Degtiarev A.A. Faktory, opredel'aiushchie priverzhennost' k terapii u bol'nykh s VICH-infektsiei. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2013; 5 (1): 100–8. [in Russian]
4. Лиознов Д.А., Николаенко С.Л., Жигалов А.А. и др. Стигматизация у больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей опиоидной наркоманией. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2012; 4 (3): 52–7. / Lioznov D.A., Nikolaenko S.L., Zhigalov A.A. i dr. Stigmatizatsiia u bol'nykh s VICH-infektsiei i sopuststvuiushchei opiinoi narkomaniei. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2012; 4 (3): 52–7. [in Russian]
5. Мишин В.Ю., Мишина А.В. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 3. М.: Литерра, 2017; с. 239–50. / Mishin V.Iu., Mishina A.V. Tuberkulez, sochetannyy s VICH-infektsiei. Respiratornaia meditsina. Rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. 2-e izd., pererab. i dop. T. 3. M.: Literra, 2017; s. 239–50. [in Russian]
6. Мишин В.Ю., Протасов А.Д., Жестков А.В. Заболевание легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Респираторная медицина. Руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. Т. 3. М.: Литерра, 2017; 251–63. / Mishin V.Iu., Protasov A.D., Zhestkov A.V. Zabolevanie legkikh u patsientov s VICH-infektsiei. Respiratornaia meditsina. Rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. 2-e izd., pererab. i dop. T. 3. M.: Literra, 2017; 251–63. [in Russian]
7. Нечаева О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Мед. алфавит. 2017; 30 (327). Эпидемиология и гигиена. Т. 3; с. 24–33. / Nechaeva O.B. Monitoring tuberkuleza i VICH-infektsii v Rossiiskoi Federatsii. Med. alfavit. 2017; 30 (327). Epidemiologiia i gigiena. T. 3; s. 24–33. [in Russian]
8. Устинов А.С., Суворова А.В., Беляков А.Н. и др. Влияние психопатологической симптоматики и употребления психоактивных веществ на уровень вирусной нагрузки больных ВИЧ, получавших АРВТ. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015; 7 (2): 41–8. / Ustinov A.S., A.V.Suvorova A.V., A.N.Beliakov A.N. i dr. Vliianie psikhopatologicheskoi simptomatiki i upotrebleniia psikoaktivnykh veshchestv na uroven' virusnoi nagruzki bol'nykh VICH, poluchavshikh ARVT. VICH-infektsiia i immunosupressii. 2015; 7 (2): 41–8. [in Russian]
9. Филиппова Т.П., Новицкая О.Н., Быков Ю.Н., Корнилова З.Х. ВИЧ-ассоциированный туберкулез центральной нервной системы в регионе с высоким уровнем распространенности туберкулеза и ВИЧ-инфекции. М.: Р.Валент, 2012. / Filippova T.P., Novitskaia O.N., Bykov Iu.N., Kornilova Z.Kh. VICH-assotsirovannyi tuberkulez tsentral'noi nervnoi sistemy v regione s vysokim urovnem rasprostranennosti tuberkuleza i VICH-infektsii. M.: R.Valent, 2012. [in Russian]
10. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения. Под ред. С.А.Стерликова. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. / TB/VICH v Rossiiskoi Federatsii. Epidemiologiia, osobennosti klinicheskikh proiavlenii i rezul'taty lecheniia. Pod red. S.A.Sterlikova. M.: RIO TsNIIOIZ, 2017. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мишина Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии, зав. учебной частью ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», филиал по ВАО и СВАО ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». E-mail: av.mishina@yandex.ru

Мишин Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», гл. науч. сотр. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: mishin.vy@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: cniit@ctri.ru

Левченко Марина Владимировна – зав. филиалом по ВАО и СВАО ГКУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». E-mail: cbt-sva012@zdrav.mos.ru

Алкоголь и легкие

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, А.М.Попкова¹, И.В.Голобородова¹, Н.С.Сметнева¹, А.С.Попкова³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

✉ostroumova.olga@mail.ru

В обзорной статье изложены имеющиеся сведения о влиянии алкоголя на органы дыхания. Особое внимание уделено механизмам повреждающего воздействия алкоголя, морфологическим изменениям в легких, описаны особенности течения ряда заболеваний органов дыхания у лиц, избыточно потребляющих алкоголь. Даны рекомендации по формированию адекватной лечебно-диагностической тактики.

Ключевые слова: хроническое злоупотребление алкоголем, легкие, пневмония, бронхиальная астма, острый респираторный дистресс-синдром, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Попкова А.М., Голобородова И.В. и др. Алкоголь и легкие. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 21–29.

DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.21-29

Review

Alcohol and lungs

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, A.M.Popkova¹, I.V.Goloborodova¹, N.S.Smetneva¹, A.S.Popkova³

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

³National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ulianova, d. 11

✉ostroumova.olga@mail.ru

Abstract

The review article presents the available information about the influence of alcohol on the respiratory system. Particular attention is paid to the mechanisms of damaging effects of alcohol, morphological changes in the lungs, describes the features of a number of respiratory diseases in persons who overuse alcohol. Recommendations on the formation of adequate diagnostic and treatment tactics are given.

Key words: chronic alcohol abuse, lungs, pneumonia, bronchial asthma, acute respiratory distress syndrome, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Ostroumova O.D., Popkova A.M., Goloborodova I.V. et al. Alcohol and lungs. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 21–29. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.21-29

Ежегодно в Российской Федерации умирают около 2 млн человек [1]. Среди главных причин высокой смертности многие эксперты называют в том числе высокое потребление крепкого алкоголя, приводящее к преждевременной смерти около 500 тыс. человек ежегодно [2]. Поэтому не вызывает удивления тот факт, что алкогольный фактор был назван «локомотивом» кризиса смертности в РФ [3]. Официальная статистика свидетельствует о том, что на начало 2016 г. в России на учете с диагнозом «алкоголизм» состояли 1577 тыс. человек, т.е. 1076 на каждые 100 тыс. человек постоянного населения [1]. И это только те, чей диагноз установлен официально.

Алкогольная смертность не ограничивается только алкогольными отравлениями и смертью от насильственных причин (убийства, самоубийства), она включает значительный процент смертей от соматической патологии, связанной с употреблением алкоголя [4]. Причем в последние несколько лет в структуре алкогольной смертности отмечается рост именно этого показателя [5].

Все многообразие воздействия хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на организм и множественные его последствия, включая кардиомиопатию, цирроз печени, периферическую невропатию и деменцию, хорошо изучены и известны как широкой общественности, так и медицинскому сообществу. При этом алкоголь широко не рассматривали в качестве вещества, способного повредить легким. Например, по аналогии с указанными заболеваниями никогда не описывались ни «алкогольная пневмопатия», ни «алкогольный пневмонит».

Справедливости ради следует указать на то, что периодически представления о взаимосвязи злоупотребления алкоголем с поражением органов дыхания у клиницистов возникали. Так, еще более двух веков назад американский хирург В.Раш отметил, что чрезмерное потребление алкоголя связано с пневмонией [6].

Было отмечено, что пневмония и туберкулез являются инфекционными осложнениями, чаще встречающимися у людей, употребляющих алкоголь. Однако в отсутствие доказательств, подтверждающих влияние злоупотребления алкоголем на паренхиму легких, этот риск в значительной степени объяснялся изменениями иммунной функции или структурно-функциональными дефектами верхних дыхательных путей (ВДП), такими как колонизация ротоглотки грамотрицательными бактериями и очевидный риск аспирации во время опьянения [6, 7].

Понимание влияния злоупотребления алкоголем на само легкое изменилось, когда в 1996 г. был опубликован эпидемиологический отчет, впервые указавший на то, что злоупотребление алкоголем самостоятельно увеличивало риск развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [8]. И несмотря на то, что в то время этим данным уделили незаслуженно мало внимания, именно они стимулировали дальнейшие экспериментальные и клинические исследования, которые дали мощный толчок к пониманию связи между хроническим злоупотреблением алкоголем и легочными заболеваниями.

В настоящем обзоре мы предприняли попытку обобщить имеющиеся в настоящее время результаты исследований,

посвященных изучению взаимосвязи хронического злоупотребления алкоголем с повреждением органов дыхания.

Влияние алкоголя на дыхательные пути

Хроническое употребление алкоголя постоянно подвергает дыхательные пути пьющего человека воздействию высоких концентраций алкогольных паров, о чем лучше всего свидетельствует использование тестов на содержание алкоголя в выдыхаемом воздухе [7]. Этот тест надежно заменяет количественную оценку концентрации алкоголя в крови. Интересно, что пары спирта, выявляемые в выдыхаемом воздухе, являются результатом диффузии алкоголя из крови через эпителий дыхательных путей в просвет альвеол [9]. Затем алкоголь депонируется и метаболизируется в дыхательных путях. Этот процесс приводит к образованию агрессивных альдегидов (например, ацетальдегида), которые, в свою очередь, могут образовывать вредные соединения с белками, включая ДНК [10]. Эти соединения могут нарушать нормальные клеточные процессы, вызывать воспаление и снижать способность к репарации [6], создавая благоприятные условия для размножения микроорганизмов. Этому способствуют также значительное снижение антиоксидантов и накопление свободных радикалов, характерное для лиц, злоупотребляющих алкоголем. Пары спирта и этанол, содержащийся в крови, разрушают эластическую ткань легких, что нередко вызывает эмфизему. Большое значение имеет также снижение иммунитета у лиц, злоупотребляющих спиртными напитками [11]. По этой причине они часто страдают простудными заболеваниями. Алкоголь оказывает отрицательное действие на органы дыхания через центральную и периферическую нервную систему. Известно, что малая доза алкоголя, воздействуя на центры мозга, управляющие работой легких, усиливает дыхание, а массивные дозы спиртных напитков угнетают дыхание, вплоть до полной его остановки. Помимо токсического воздействия алкоголь вызывает обезвоживание организма в целом и слизистых оболочек в частности [6]. Это нарушает защитные функции слизистой и «открывает ворота» для патогенной микрофлоры. В условиях пониженного иммунитета активизируется и палочка Коха.

Перечисленные факты указывают на то, что дыхательные пути на всем своем протяжении, от полости рта до альвеолярного пространства, подвергаются воздействию высоких концентраций алкоголя и его вредных метаболитов. Злоупотребление алкоголем приводит к нарушению защитных и иммунных функций органов дыхания, что ведет к развитию разных легочных заболеваний, в том числе таких грозных, как пневмония и туберкулез легких.

Острое повреждение легких при употреблении алкоголя

ОРДС представляет собой тяжелую форму поражения легкого, характеризующуюся накоплением жидкости в легких, она не связана с сердечной недостаточностью (т.е. не является кардиогенным отеком легких), а также протекающую с заполнением альвеол белоксодержащей жидкостью [12, 13]. ОРДС развивается в ответ на воспалительные повреждения, включая сепсис, травму, аспирационные пневмонии и др. [13], и характеризуется разрушением аэрогематического барьера в альвеолах, дисфункцией липопротеинового комплекса сурфактанта, покрывающего поверхность легких, и интенсивным воспалением. Вместе эти изменения глубоко нарушают газообмен и вызывают тяжелую дыхательную недостаточность. И, хотя патофизиология этого синдрома подробно изучалась последние четыре десятилетия, лечение ОРДС до сих пор остается лишь поддерживающим и симптоматическим, а смертность от ОРДС остается неприемлемо высокой – на уровне от 30 до 50% [13–16].

Чрезмерное хроническое употребление алкоголя независимо повышает риск острого повреждения легких. Так, исследование 220 пациентов с септическим шоком показало, что частота ОРДС у пациентов с ХАИ составила 70% (46 из 66) по сравнению с 31% (47 из 154) у пациентов без ХАИ ($p < 0,001$). Таким образом, относительный риск ОРДС у пациентов с «алкогольной» и «безалкогольной» инфекцией составил 3,7:1 [17].

Данная взаимосвязь основывается на многообразных патогенетических механизмах. Как известно, одной из главных особенностей ОРДС является нарушение альвеолярного аэрогематического барьера, который регулирует содержание жидкости в альвеолярном пространстве [18]. Пациенты с нарушением клиренса альвеолярной жидкости в 3 раза чаще умирают от ОРДС, чем пациенты с нормальной способностью легких к самоочищению [13]. Полученные данные немногочисленных исследований показывают, что у людей, злоупотребляющих алкоголем, альвеолярно-капиллярная проницаемость исходно нарушена и они подвержены большему отеку легких при развитии ОРДС по сравнению с людьми, не злоупотребляющими алкоголем [19, 20]. В экспериментальных моделях хроническое употребление алкоголя стойко снижало способность альвеолярного эпителия образовывать и поддерживать устойчивый аэрогематический барьер [7]. В частности, первичные альвеолярные эпителиальные клетки, выделенные из алкоголизированных животных, образовывали более тонкие монослои [18]. Кроме того, у крыс, подвергавшихся воздействию алкоголя, примерно в 5 раз увеличивается проницаемость альвеолярного эпителия для крупных белков *in vivo* [18].

Механизмы, с помощью которых алкоголь нарушает аэрогематический барьер, окончательно не установлены. Предполагается, в частности, что хроническое употребление алкоголя препятствует формированию запирающих межклеточных контактов в альвеолярном эпителии. Запирающие межклеточные контакты прочно соединяют мембраны и таким образом тесно связывают между собой две клетки. Они необходимы для формирования непроницаемого аэрогематического барьера, который не пропускает через клеточные слои даже очень малые молекулы [21].

Необходимо отметить, что, по-видимому, легкое лиц, злоупотребляющих алкоголем, в отсутствие дополнительных провоцирующих факторов может препятствовать образованию отеков путем регулирования подачи соли и воды через эпителий, тем самым компенсируя заметное увеличение парацеллюлярного притока жидкости в дыхательные пути, что было подтверждено в экспериментальных исследованиях на алкоголизированных животных [18]. Однако при остром воздействии, таком как сепсис или аспирация, парацеллюлярный приток резко возрастает и альвеолы наполняются белковой жидкостью, что значительно превышает возможности уже активированных трансэпителиальных насосов. Это подтверждается результатами лабораторных исследований, в которых легкие животных, подвергшихся воздействию алкоголя, не могут эффективно справиться с потоком соли и воды, несмотря на компенсаторное увеличение активности эпителиальных натриевых каналов и функции натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы [18, 22].

Другим предположительным патогенетическим механизмом нарушения аэрогематического барьера, по-видимому, является значительное истощение запасов глутатиона в интраальвеолярном пространстве. Данное предположение подкрепляется тем, что, когда предшественники глутатиона, такие как процистеин или S-аденозилметионин, были добавлены в пищу алкоголизированных животных, функция аэрогематического барьера была восстановлена и они больше не проявляли повышенной восприим-

чивости к острому отеку легких по сравнению с животными, не получавшими подобную диету [23]. В экспериментальных моделях животных и у людей хроническое употребление алкоголя приводит к значительному снижению альвеолярного глутатиона – до 80–90% [24, 25]. Этот факт не может быть объяснен недостаточным поступлением глутатиона с пищей или курением, поскольку подобные изменения также обнаружены у подопытных алкоголизированных животных с полноценной диетой [24]. Глутатион является основным тиоловым антиоксидантом, обнаруженным в альвеолах; он играет важнейшую роль в реакциях, катализируемых ферментами глутатионпероксидазы, которая нейтрализует вредные перекиси водорода и гидропероксида липидов, которые легко образуются в легком при окислительном стрессе [26].

Особенности течения пневмонии у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Люди, злоупотребляющие алкоголем, более склонны к развитию пневмонии, у них чаще отмечены более тяжелые формы заболевания, осложнения, что диктует необходимость более сложных и дорогостоящих схем лечения [27]. Так, по данным американских авторов [28], среди госпитализированных по поводу пневмоний больных без алкогольного анамнеза проведение интенсивной терапии потребовалось у 12%, а при наличии ХАИ – в 18% случаев. Данные российских исследователей свидетельствуют о том, что у лиц с алкогольной зависимостью тяжелое течение пневмонии отмечается почти в 2 раза чаще, а госпитальная летальность у лиц, злоупотребляющих алкоголем, достигает 4,21% (в целом госпитальная летальность от пневмонии равна 2,89%). И это вполне закономерно, поскольку на фоне ХАИ пневмонии нередко приобретают затяжной характер, деструктивные пневмонии составляют до 60% случаев, в то же время деструктивные и очагово-сливные пневмонии составляют 85% всех случаев, закончившихся летально [27].

Характерной особенностью пневмоний у больных алкоголизмом является длительное и тяжелое ее течение со склонностью к деструкции, часто без четкой клинической картины (стертость клинических проявлений): часто отсутствуют лихорадка, воспалительные изменения лейкоцитарной формулы, присутствие скудной физикальной симптоматики. Имеет место превалирование симптомов общей интоксикации с признаками поражения центральной нервной системы, спутанностью сознания, делирием смешанного генеза. Также часто отсутствует лечение на догоспитальном этапе (позднее обращение больного к врачу, отсутствие или недостаточная приверженность лечению) [29].

В случае острой алкогольной интоксикации чаще всего имеет место аспирационная пневмония [29]. Также высока вероятность аспирационной пневмонии при алкогольном делирии. Кроме того, очень вероятна внутрибольничная (нозокомиальная) пневмония, развитию которой способствует длительная фиксация, седативная и антипсихотическая (нейролептическая) терапия, приводящая к выраженному нарушению дренажной функции трахеобронхиального дерева.

Среди возможных факторов, существенно отягчающих течение пневмоний, выделяют [29]:

- общие факторы (гиповитаминоз, различные гормональные нарушения, иммунодефицит, изменение метаболизма лекарственных средств, нарушение дезинтоксикационной функции печени);
- местные факторы (изменение микросреды полости рта, нарушение рвотного и гортанно-глоточного рефлекса, атрофия мерцательного эпителия, изменение качества бронхиального секрета, хронический воспалительный процесс в бронхах, нарушение синтеза сурфактанта, на-

рушение сосудистой проницаемости и микроциркуляции, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность, легочная гипертензия);

- сопутствующие факторы (курение, охлаждение, аспирация).

При этом необходимо отметить, что сопутствующие факторы хотя и встречаются очень часто у лиц, злоупотребляющих алкоголем, но все-таки ведущей роли в тяжелом и осложненном течении пневмоний не играют. Основную роль в патогенезе острой пневмонии при злоупотреблении алкоголем играют местные и общие изменения.

Итак, хроническое употребление алкоголя приводит к ряду патологических изменений в ВДП. Во-первых, хроническое употребление больших доз алкоголя часто сочетается с плохим состоянием зубов, с плохой гигиеной полости рта, о чем достоверно свидетельствуют результаты клинических исследований [30]. Алкоголь снижает выработку слюны в околоушных слюнных железах [31], тем самым снижая защиту слизистой оболочки полости рта. В результате пьющие люди более подвержены кариесу и гингивиту [32]. Это изменяет микросреду полости рта и делает ее более восприимчивой к колонизации некоторыми бактериями, включая грамотрицательные микроорганизмы [29].

Во-вторых, алкогольная интоксикация и, как следствие, расстройства сознания способствуют аспирации содержимого полости рта и ВДП в нижние дыхательные пути (НДП) из-за ослабленных рвотного, кашлевого и глоточного рефлексов [29], способствуя увеличению риска попадания более вирулентной грамотрицательной флоры в легкие пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

В дальнейшем эти изменения усугубляются негативным воздействием хронического употребления алкоголя на НДП. В частности, на животных моделях установлено, что хроническое чрезмерное употребление алкоголя вызывает дисфункцию мукоцилиарного аппарата, важного механизма, ответственного за очистку НДП [33]. Индуцированное алкоголем снижение активности мукоцилиарной системы может препятствовать очистке дыхательных путей от патогенов и таким образом способствовать развитию легочных инфекций, снижая дренажную функцию бронхов [34]. А изменения состава бронхиального секрета только усугубляют имеющиеся нарушения механизмов защиты дыхательных путей. Нарушение синтеза сурфактанта, также выявленное у больных, злоупотребляющих алкоголем, служит основой для возникновения микроателектазов. Нарушения сосудистой проницаемости и микроциркуляции приводят, с одной стороны, к изменениям газообмена, а с другой – к ухудшению питания самой легочной ткани, что способствует и ухудшению проникновения антибактериальных препаратов в очаг поражения. Этому же способствуют и имеющиеся у таких больных пневмосклероз и легочная гипертензия. Весь комплекс изменений вместе с эмфиземой легких способствует развитию дыхательной недостаточности.

Велика также роль общих факторов: витаминной недостаточности, возникающей как вследствие нерационального питания, так и в результате действия алкоголя (непосредственного и опосредованного), гормональных нарушений, в частности нарушения обмена стероидов – противовоспалительных глюкокортикоидов, провоспалительных минералокортикоидов, иммунодефицита и нарушенной дезинтоксикационной функции печени. Особое место среди всех этих изменений занимает нарушение метаболизма лекарственных средств (при наличии алкогольного поражения печени с нарушением ее функции).

В дополнение к уже описанным изменениям микросреды полости рта, ее бактериальной колонизации и нарушениям механизмов защиты в ВДП и НДП, хроническое упо-

ребление алкоголя отрицательно влияет на иммунные функции альвеолярных макрофагов [6]. Альвеолярный макрофаг является первичной иммунной клеткой в альвеолярном пространстве и отвечает за поддержание гомеостаза НДП через фагоцитоз патогенов и элиминацию разрушенных элементов. Исследования на животных показали, что хроническое воздействие алкоголя вызывает выраженную дисфункцию альвеолярных макрофагов и делает эти, обычно активные, иммунные клетки неспособными к фагоцитозу или уничтожению поврежденных клеток [35, 36]. Помимо этого альвеолярные макрофаги алкоголизированных животных демонстрировали снижение выработки важных хемокинов и медиаторов, что ухудшало их способность привлекать в очаг повреждения другие типы клеток, а именно нейтрофилы [33]. Взятые вместе, эти опосредуемые алкоголем дефекты в функции альвеолярного макрофага способствуют повышенной уязвимости к легочным инфекциям.

Точные механизмы, с помощью которых алкоголь ухудшает иммунную функцию альвеолярных макрофагов, пока не установлены; однако несколько наблюдений позволяет предположить, что макрофаги подвергаются изменениям под влиянием окислительного стресса [27, 37] и дефицита цинка. Механизмы нарушения окислительно-восстановительного баланса в настоящее время окончательно не выяснены, однако несколько звеньев этого патологического процесса уже удалось определить. Так, у алкоголизированных крыс были выявлены нарушения в липидном обмене, аналогичные тем, что наблюдаются при алкогольном жировом гепатозе [38], с накоплением триглицеридов и свободных жирных кислот в клетках и нарушением иммунной дисфункции альвеолярных макрофагов [38]. Кроме того, хроническое употребление алкоголя препятствует передаче сигналов Nrf2, мешая Nrf2-зависимому производству антиоксидантов [39], которые имеют решающее значение для борьбы с окислительным стрессом.

Другим важным регулятором альвеолярного макрофагального иммунитета является цинк. Так, в альвеолярных макрофагах, собранных у людей, злоупотребляющих алкоголем, но не имеющих тяжелой соматической патологии, отмечено снижение содержания цинка при его нормальном уровне в сыворотке крови [39]. Цинк важен для разнообразных иммунных функций, и его выраженный дефицит в альвеолярном пространстве может быть одним из механизмов, посредством которого алкоголь нарушает врожденные иммунные защитные функции легких. Это подтверждается и тем, что восстановление биодоступности цинка в альвеолярном пространстве восстанавливает также и фагоцитарную способность альвеолярных макрофагов [37].

В целом эти изменения в механизмах защитной и иммунной функций легких связаны со злоупотреблением алкоголем и предрасполагают к развитию легочных инфекций. Однако важно понимать, что воздействие алкоголя на альвеолярный макрофаг и врожденную иммунную защиту – всего лишь одна грань сложного патогенеза алкогольного поражения легкого. Кроме того, алкоголь нарушает миграцию нейтрофилов в инфицированное легкое и участвует во многих механизмах нарушения адаптивного иммунного ответа [33], но патогенез этих нарушений чрезвычайно широк и требует отдельного обзора.

Учитывая преобладание тяжелого, затяжного течения пневмонии у людей, злоупотребляющих алкоголем, и высокую летальность, особую значимость приобретает быстрая диагностика, в том числе и формирование представлений о возможном возбудителе и/или возбудителях, что способствует адекватному лечению, повышая эффективность терапии таких больных в целом. Особую роль, учитывая стертую клиническую картину пневмонии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, играют методы об-

следования, наиболее полно и четко визуализирующие изменения в легких. И здесь особое значение имеет компьютерная томография легких, позволяющая с высокой точностью определить характер и объем поражения легочной ткани, наличие некротических участков и зон деструкции.

Процесс точной идентификации возбудителя или их комбинации весьма трудоемок и продолжителен и требует соблюдения определенных условий. Для получения культуры анаэробов экспекторированная мокрота, как правило, не используется, и забор материала осуществляется из НДП. Далее необходима специальная транспортировка на особые среды и культивирование в специальных условиях. К этому присоединяются и продолжительные сроки культивации [29]. То есть формирование первичной антибактериальной терапии будет осуществляться эмпирически.

Известно, что у лиц с пневмонией на фоне злоупотребления алкоголем из мокроты чаще всего высевались грамотрицательные микроорганизмы (клебсиелла, энтерококк), микробные ассоциации и редкие для пневмонии возбудители (кишечная палочка, протей и др.). Чувствительность выделенного у этих лиц пневмококка была снижена к большинству антибиотиков. В случае аспирационной пневмонии основными возбудителями помимо грамотрицательной флоры становятся анаэробные микроорганизмы (бактероиды, пептострептококки, фузобактерии, стафилококк [29]).

Таким образом, сбор анамнеза в отношении избыточного потребления алкоголя является очень важным, помогая сразу сориентироваться в отношении возможных возбудителей с целью правильного выбора антибиотиков.

Так, при подозрении на аспирационный характер пневмонии препаратами выбора являются [29, 40]:

- клиндамицин или цефокситин;
- полусинтетический пенициллин/клавуланат.

Антибиотики резерва представлены комбинацией: клиндамицин + активные в отношении синегнойной палочки аминогликозиды.

Внебольничные пневмонии у людей, злоупотребляющих алкоголем, чаще всего вызывают пневмококки, палочка инфлюэнцы, клебсиелла, различные энтеробактерии и легионеллы, хламидия, стафилококки, микоплазма [29].

Препаратами выбора при этом являются [29, 40]:

- макролид + цефалоспорины III поколения;
- макролид + имипенем;
- макролид + ампициллин/сульбактам (или другие полусинтетические антибиотики, потенцированные ингибиторами β-лактамаз).

Антибиотики резерва представлены комбинацией: триметоприм/сульфаметоксазол + макролид.

В случае, когда возбудителем является золотистый стафилококк, назначают пенициллиназоустойчивые пенициллины или ванкомицин [29, 40].

Возбудителями госпитальной пневмонии у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чаще всего являются энтеробактерии (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), актинобактерии, синегнойная палочка, легионелла, золотистый стафилококк [29].

Препараты выбора [29, 40]:

- пенициллин или цефалоспорины III поколения, активные в отношении синегнойной палочки, имипенем + аминогликозид, активный в отношении синегнойной палочки;
- фторхинолон + ампициллин/клавуланат;
- при выявлении метициллинрезистентных золотистых стафилококков – ванкомицин.

Также необходимо помнить, что применение парацетамола для симптоматического лечения у лиц, злоупотребляющих алкоголем, чревато развитием парацетамолового гепатита [40].

Хроническая обструктивная болезнь легких у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Одним из наиболее часто встречающихся сочетаний в общей структуре алкогольного поражения органов дыхания является сочетание алкоголизм–хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Ряд данных свидетельствует о вредном воздействии алкоголя на клеточном уровне [12, 41–43], хотя механизмы прямого воздействия алкоголя на паренхиму легкого при ХОБЛ еще предстоит установить. Влияние употребления алкоголя на механику внешнего дыхания легких также пока остается неясным. Имеются данные, что алкоголь можно рассматривать в качестве независимого предиктора развития хронического легочного сердца и периферических отеков у пациентов с ХОБЛ [44], а злоупотребление алкоголем идентифицировано как фактор, повышающий смертность от ХОБЛ [45].

Представляют интерес результаты исследования S.Frantz и соавт. [46], в котором обнаружена связь между повышением уровнем биохимического маркера злоупотребления алкоголем – углеводов-дефицитного трансферрина – с более низким уровнем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и диффузионной способностью легких у пациентов, сообщивших об избыточном потреблении алкоголя по опроснику AUDIT-C. Эта взаимосвязь не зависела от других факторов, таких как курение табака и уровень маркера системного воспаления – С-реактивного белка. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что алкоголь и особенно злоупотребление алкоголем оказывают независимое отрицательное влияние на функцию легких [46]. Также имеются данные о наличии взаимосвязи между потреблением алкоголя и последующим риском обострения ХОБЛ. Так, среди 30 503 больных ХОБЛ было проведено анкетирование с помощью специальных опросников (AUDIT-C и CAGE). Анализ результатов продемонстрировал, что пациенты с показателями AUDIT-C \geq 6 и CAGE \geq 2 в анамнезе имели более частые обострения ХОБЛ [47].

Злоупотребление алкоголем значительно повышает смертность при ХОБЛ. Так, в 2009 г. была опубликована статья об относительном риске смерти у российских мужчин в возрасте от 15 до 74 лет в зависимости от количества употребляемой водки в неделю. Оказалось, что риск смерти от ХОБЛ у мужчин, употребляющих от 1 до 3 бутылок водки в неделю, был с высокой достоверностью выше – относительный риск 1,40 (95% доверительный интервал 1,21–1,62). А у тех, кто употреблял 3 и более бутылок водки в неделю, риск смерти от ХОБЛ достигал 1,79 (95% доверительный интервал 1,53–2,10) [48].

Негативное воздействие алкоголя на течение ХОБЛ представляется закономерным из-за особенностей воздействия алкоголя на защитные и иммунные свойства легких и складывается из системного токсического воздействия и патологического влияния алкоголя, аккумулированного в легких. Свободно диффундируя через реснитчатый эпителий, алкоголь способен накапливаться в межклеточной жидкости, заново экскретироваться в дыхательные пути и усугублять их повреждение [7]. Процессы выведения этанола легкими у пациентов с ХОБЛ значительно изменены, о чем свидетельствует отсутствие у них линейной зависимости между концентрацией алкоголя в выдыхаемом воздухе и концентрацией его в крови, которая обычно наблюдается у здоровых людей [49].

Одним из наиболее важных моментов становления ХОБЛ является нарушение функции мукоцилиарного аппарата под действием аэрополлютантов [50]. Известно, что алкоголь также оказывает особое влияние на мукоцилиарный клиренс. В ходе экспериментов показаны разные эффекты на динамику мукоцилиарного клиренса: факт употребления небольшой дозы алкоголя не влияет на скорость выведения патогенных частиц реснитчатым эпителием, однако вариабельность этого показателя напрямую

зависит от анамнеза злоупотребления. У больных, употреблявших 1 дозу алкоголя чаще 1 раза в неделю, но реже 2 раз в день, время мукоцилиарного клиренса после приема алкоголя значительно сокращалось, а в группе исследуемых, употреблявших ранее менее 1 дозы спиртного в неделю, – увеличивалось. Позже было доказано, что низкие дозы алкоголя стимулируют частоту биения ресничек, средние – не изменяют, а высокие – угнетают. Однако стимулирующий эффект алкоголя является кратковременным и приводит к истощению слизистой и нарушению ее функции [51].

Иммуносупрессивный эффект этанола реализуется в нарушении активности альвеолярных макрофагов. Экспериментальные модели на животных выявили роль двух сигнальных молекул: трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1) и гранулоцитарный/макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ), которые помогают контролировать рост и функции макрофагов. У здоровых взрослых людей в легком содержится относительно небольшое количество ТФР- β_1 ; вместо этого целостность альвеолярного эпителия и функция альвеолярных макрофагов находятся под влиянием ГМ-КСФ. Хроническое употребление алкоголя увеличивает экспрессию и активацию ТФР- β_1 в легком. Более того, хроническое употребление алкоголя еще больше снижает экспрессию рецепторов ГМ-КСФ в альвеолярных эпителиоцитах и макрофагах [7].

Влияние алкоголя на легкие посредством увеличения экспрессии ТФР- β_1 также связано с его воздействием на уровень антиоксидантов. На животных моделях индуцированное алкоголем увеличение ТФР- β_1 уменьшало экспрессию и функцию антиоксидантного регулятора – Nrf2, снижая способность легких справляться с окислительным стрессом. Снижение антиоксидантной защиты, повышенный уровень перекисного окисления липидов потенцируют развитие последовательного каскада воспалительных реакций с исходом в фиброз.

Кроме этого, хроническое употребление алкоголя сдвигает фенотип рецептора ангиотензина II в альвеолярном эпителии до преобладающей экспрессии подтипа AT $_1$ -рецептора, который, в свою очередь, опосредует апоптоз эпителиальных клеток в ответ на различные воспалительные стимулы. И хотя пока неизвестно, почему в легких возникает этот сдвиг в экспрессии рецептора ангиотензина II, предполагается, что вызываемый алкоголем окислительный стресс в легких опосредуется в значительной степени ангиотензином II, в частности, посредством активации AT $_1$ -рецепторов [52]. Ангиотензин II, по-видимому, активирует экспрессию никотинамидадениндинуклеотид-фосфат-оксидазы и последующее продуцирование супероксида в легких [53]. Еще одна ключевая функция альвеолярного эпителия, которая также нарушается при хроническом употреблении алкоголя, – это синтез и секреция поверхностно-активного вещества – сурфактанта, который необходим для поддержания целостности альвеол, нормального газообмена [56] и врожденного антителонезависимого легочного иммунитета [54].

Таким образом, алкогольное повреждение легких, напрямую нарушая механизмы мукоцилиарного клиренса, выработку сурфактанта, антиоксидантной защиты и местного макрофагального иммунитета, может способствовать прогрессированию ХОБЛ у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Аналогично добавлению глутатиона, ингибирование ангиотензина II может помочь в борьбе с окислительным стрессом и повреждением легочной ткани, вызванным употреблением алкоголя. Следовательно, противовоспалительный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также блокаторов AT $_1$ -рецепторов потенциально может быть использован для предотвращения развития алкогольного поражения легкого [7]. Эти гипо-

тезы диктуют необходимость проведения специальных исследований.

Бронхиальная астма у лиц, злоупотребляющих алкоголем

Если негативное влияние алкоголя в таких ассоциациях, как алкоголь–ОРДС, алкоголь–пневмония, алкоголь–ХОБЛ, вполне понятно и объяснимо, то роль алкоголя в возникновении и течении такого заболевания, как бронхиальная астма (БА), менее ясна [55].

Исследование, проведенное группой датских эпидемиологов и охватившее около 20 тыс. человек, выявило, что более высокий риск развития БА (относительный риск 1,13) был у тех лиц, которые употребляли 4 дозы алкоголя и более в сутки [56]. Также совсем недавно были опубликованы результаты исследования, показавшие, что у пьющих людей наблюдается повышенный уровень сывороточного общего иммуноглобулина Е, уменьшающийся после прекращения употребления алкоголя [57]. Кроме того, датское когортное исследование продемонстрировало, что потребление алкоголя матерью во время беременности сочеталось с увеличением уровня общего иммуноглобулина Е в пуповинной крови новорожденного ребенка [58] и с повышенным риском атопического дерматита в раннем младенческом возрасте [59]. Высказано предположение о возможной связи этих изменений с воздействием алкоголя на эмбриональную иммунную систему [57, 59].

Иммуноопосредованные реакции на алкоголь в виде симптомов БА встречаются не так часто, как другие проявления аллергических реакций, однако являются более тяжелыми по своим проявлениям и последствиям [60]. Опубликованные клинические исследования утверждают, что потребление алкоголя усугубляет течение БА [56, 62, 64]. В исследованиях *in vivo* выявлено, что однократное пероральное воздействие алкоголя уже через 30 мин провоцирует у аллерген-сенситивизированных животных развитие в легких астмаподобного воспаления: дегрануляцию более 74% тучных клеток, увеличение продукции муцина и уровня эотаксина-2 в 5 раз, увеличение количества эозинофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости в 7 раз, увеличение уровня интерлейкина-13 в 10 раз. То есть алкоголь может стать важным триггером реактивности дыхательных путей в контексте основного аллергического заболевания [60]. Примером подобного триггерного действия алкоголя может быть патологическая реакция на воздействие спиртного, приводящая к тяжелой БА и «синдрому непереносимости алкоголя» в азиатской популяции. Эта патологическая реакция характеризуется гиперчувствительностью кожи и органов дыхания и проявляется повышением артериального давления, приступами удушья, тахикардией и покраснением кожных покровов. Высокий риск развития подобной реакции в этой популяции связан с генетически обусловленной сниженной активностью ацетальдегида дегидрогеназы 2 (ALDH2), которая метаболизирует ацетальдегид, метаболит алкоголя. У лиц с подобным дефектом после употребления алкоголя развиваются симптомы БА, опосредованные иммунологическим действием ацетальдегида [57, 59]. Экспериментальные исследования показали, что ацетальдегид оказывает гистаминвысвобождающее действие на тучные клетки в дыхательных путях и этот эффект может представлять механизм, лежащий в основе воздействия алкоголя на дыхательные пути у людей с дефицитом ALDH2 [59].

Пытаясь объяснить подобные явления, ученые сходятся во мнении, что не чистый алкоголь, а лишь некоторые алкогольные напитки вызывают бронхиальную гиперреактивность, ухудшая симптомы БА [59]. Из этого впоследствии был сделан вывод о том, что неалкогольные компоненты (виноград, злаки, фрукты), разнообразные добавки алкогольных напитков (консерванты, сульфиты, освет-

ляющие агенты и т.п.), загрязняющие вещества могут быть причиной индуцирования астмы [60].

Индуцированные алкоголем респираторные симптомы чаще встречаются у пациентов с аспиринозависимым вариантом БА [63]. Именно у таких больных часто (от 5 до 13% случаев) проявляются случаи разных респираторных симптомов на сульфиты (консервант, используемый для хранения вина). Известно, что, чтобы вызвать симптомы бронхоспазма и объективное снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, содержание сульфитов должно быть более 300 массовых долей (м.д.), и в случае превышения их количества (более 10 мг/л) в алкогольных напитках и пищевых продуктах в странах Евросоюза существует требование указывать об этом на этикетках [63].

Существующие данные свидетельствуют о влиянии алкоголя на течение БА, а также о том, что его действие как раздражителя может варьировать в зависимости от подтипа болезни. Однако для окончательного понимания ассоциации алкоголь–БА необходимы дальнейшие исследования.

Хотелось бы также упомянуть о результатах исследования, проведенного группой американских ученых, установивших, что у подростков и молодых людей с БА наблюдаются более высокие показатели потребления алкоголя (4,75 против 4,53) и курения сигарет (79% против 75%), чем у их здоровых ровесников [64]. Также опубликованы данные, свидетельствующие о том, что в среде некурящих лиц с БА достоверно чаще встречаются употребляющие алкоголь, чем непьющие (58% против 55%) [65].

Учитывая все изложенное, следует помнить, что, работая с этой группой больных, нужно уделять особое внимание анамнестическим данным о вредных привычках, связанных не только с курением, но и с употреблением алкоголя, что может отрицательно влиять на их приверженность проводимой противоастматической терапии, а также усугублять течение основного заболевания.

Также известно, что алкоголь повышает концентрацию в крови антигистаминных препаратов II поколения (например, терфенадин) и, следовательно, возникает риск развития побочных эффектов, прежде всего аритмогенного (удлинение интервала QT) [66]. Учитывая это, следует отдавать предпочтение назначению антигистаминных препаратов, не метаболизируемых в печени [67].

Особенности сбора анамнеза в отношении употребления алкоголя у пациентов с заболеваниями органов дыхания с позиций общеврачебной практики

Активное выявление больных алкоголизмом на ранних стадиях заболевания является одной из наиболее важных задач, способствующей как наиболее раннему, а значит и эффективному «противоалкогольному» лечению, так и предупреждению развития тяжелой алкоголь-ассоциированной соматической патологии. Несмотря на то что постановка диагноза алкоголизма – право врача-нарколога, заподозрить ХАИ должен врач любой специальности. В типичных случаях это не вызывает больших затруднений, однако нередки и случаи, когда приходится сталкиваться с проблемами, не имеющими места при диагностике других заболеваний. Прежде всего это связано с тем, что алкоголизм, особенно на ранней стадии, не вызывает заметных изменений в состоянии здоровья, а само употребление спиртных напитков и состояние опьянения имеет для лиц, находящихся на этом этапе, большую притягательную силу. Симптомы начальной стадии алкоголизма, не имея четких проявлений, зачастую несвоевременно и неадекватно оцениваются как самим злоупотребляющим алкоголем, так и его окружением. Кроме того, именно на этой стадии алкоголик активно отрицает факт злоупотребления спиртными напитками.

Сегодня для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем, используются специальные анкеты и опросники. Для общеврачебной практики наиболее удобными являются краткая версия шкалы AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) – AUDIT-C и опросник CAGE (Cutdown, Annoyance, Guilt, Eye-opener) [68, 69].

Тест AUDIT – это разработанный рабочей группой Всемирной организации здравоохранения опросник, состоящий из 10 вопросов (3 вопроса по потреблению, 4 вопроса по зависимости и 3 вопроса по проблемам, связанным с употреблением алкоголя). Этот тест используется для получения подробной информации о характере потребления алкоголя. Однако более широкое применение нашла его сокращенная версия – тест AUDIT-C, состоящий из 3 вопросов. Каждый пункт теста оценивается в баллах путем выбора варианта ответа, который ближе всего по значению к ответу пациента. Интерпретация шкалы AUDIT-C выглядит следующим образом: суммарное количество баллов, равное 0, отражает отсутствие употребления алкоголя. Тест считается положительным, если: у мужчины 4 балла и более, а у женщины 3 балла и более. Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что потребление алкоголя оказывает негативное влияние на здоровье пациента.

Опросник CAGE [70] является одним из наиболее хорошо апробированных в мире и достаточно информативных тестов, используемых для распознавания скрытой алкогольной зависимости, достаточно прост для заполнения больными, а также легко и быстро оценивается врачом. Опыт применения в России показал, что этот тест в наибольшей мере учитывает особенности «русского менталитета» и национальные особенности отношения к алкоголю [71]. Все вопросы теста требуют только альтернативного ответа. Итоговая оценка производится по совокупности положительных или отрицательных ответов на каждый из поставленных вопросов.

Оценка теста CAGE производится следующим образом:

- отрицательные ответы на все 4 вопроса предполагают либо действительно трезвый образ жизни, либо нежелание пациента дать искренние ответы;
- положительный ответ на 1 из 4 вопросов не дает оснований для конкретных выводов;
- положительные ответы на 2 вопроса свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);
- положительные ответы на 3 вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);
- положительные ответы на все 4 вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизму), или уже сформировавшейся зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации и порекомендовать больному обратиться к специалисту.

С другой стороны, случается, что даже при наличии выраженной органной патологии доказать ее алкогольную природу бывает нелегко. В помощь практикующему врачу разные авторы приводят разнообразные косвенные признаки злоупотребления алкоголем, именуемые в одних случаях индикаторами, в других – маркерами (стигмами). Так, для выявления алкогольных стигм предложено использовать так называемую сетку LeGo [72]. При общем осмотре необходимо обращать внимание на наличие *facies alcoholica* (венозное полнокровие конъюнктивы, гиперемия лица, увеличение околуобушных желез), запаха алкоголя изо рта, гипергидроза, рубцов, ожогов, татуировок, телеангиэктазий, гинекомастии, контрактур Дюпюитрена, пальмарной эритемы, гепатомегалии, тремора рук, мы-

шечной атрофии, ожирения или дефицита массы тела. При сборе анамнеза о перенесенных заболеваниях необходимо обращать внимание на частые легочные инфекции, перенесенные травмы, костные переломы, ожоги, отморожения, среди изменений лабораторных показателей наиболее характерно повышение γ -глутамилтранспептидазы, а также повышение аланин-, аспаратаминотрансферазы, макроцитоз эритроцитов.

Несомненно, выявление соматических эквивалентов ХАИ может помочь заподозрить алкогольную болезнь, однако единственным убедительным доказательством ХАИ может служить лишь анамнез. И здесь опять приходится сталкиваться с трудностями. Рассматривая злоупотребление как постыдный факт и опасаясь репрессивных мер, пьющие и их родственники не всегда и не сразу предоставляют достоверную информацию. И лишь нарастающая тяжесть состояния больного и опасения неполноценного лечения вследствие недостаточной информированности врача стимулируют родственников и/или пациента сообщать точную информацию о количестве потребляемого алкоголя. Для установления необходимого психотерапевтического контакта, способствующего большей откровенности со стороны больного, рекомендуется прибегать к аккуратным косвенным вопросам, вести беседу в полупуштом тоне, играя на самолюбии больного.

Реалии и перспективы терапевтических подходов к коррекции алкоголь-ассоциированных заболеваний органов дыхания

Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о несвоевременности самостоятельного первичного обращения больных алкоголизмом за медицинской помощью [73]. По-видимому, нежелание обращаться к наркологу связано с определенными возможными социальными последствиями подобного шага, а в отношении лечащего врача многие больные считают, что он не обладает должным объемом специальных знаний по данному вопросу. Вероятно, именно это и способствует тому, что подавляющее большинство больных долгое время остаются в уверенности, что смогут справиться с проблемой избыточного употребления алкоголя самостоятельно. Учитывая это, очевидной становится необходимость более широкого информирования как врачей соматического профиля, так и пациентов о современных взглядах на вопросы употребления алкоголя, его влиянии на течение их соматических заболеваний, а также о современных подходах к коррекции избыточного потребления спиртных напитков (как немедикаментозных, так и медикаментозных).

О существовании специализированных опросников и тестов, позволяющих выявить больных, злоупотребляющих алкоголем, мы уже упоминали, но что дальше? А дальше следует совместный с больным анализ показателей – это называется «обратная связь» с пациентом – и, как результат, совет относительно потребления алкоголя, например, полностью перестать потреблять алкоголь или снизить потребление ниже границ риска.

Существуют ли дозы алкогольных напитков, которые можно считать безопасными, безвредными? Эксперты Всемирной организации здравоохранения рассматривают «безопасный уровень потребления» как уровень, ассоциированный с «незначительным количеством проблем, если они вообще возникают», и считают безопасным для здоровья, если мужчина употребляет не более 3–4 стандартных порций (дринков) в день или 21 порцию в неделю, а женщина – не более 2 порций в день или 14 порций в неделю [74]. Одна стандартная порция (1 дринок) = 30 мл (40% спирта) водки/виски/коньяка, 250 мл пива (5% спирта), 100 мл вина (13% спирта).

К сожалению, в настоящее время не существует средств, которые могут излечить алкогольное повреждение орга-

нов дыхания в клинических условиях. Поэтому понимание всей совокупности сложных механизмов повреждения респираторной системы под воздействием алкоголя станет чрезвычайно важным в поиске новых и эффективных методов лечения.

Крайне важно и то, что люди, уже употребляющие алкоголь, но еще не имеющие серьезной соматической патологии, уже имеют субклинические нарушения защитной и иммунной функций органов дыхания, и разработка соответствующих терапевтических подходов является стратегически важной именно на этом этапе – этапе субклинических нарушений.

Например, добавление цинка в экспериментальных моделях хронического злоупотребления алкоголем улучшает окислительно-восстановительный баланс, усиливает связывание Nrf2 в ядре, корректирует иммунную функцию альвеолярного макрофага и восстанавливает экспрессию и сигнализацию рецептора ГМ-КСФ [7].

Кроме того, исследования показали, что пищевые добавки с предшественником глутатиона также могут улучшить состояние легких даже в условиях хронического злоупотребления алкоголем [18, 24, 36, 37, 39]. В связи с этим исследователи из медицинского центра Atlanta VA инициировали рандомизированное плацебо-контролируемое исследование пищевого цинка и/или предшественников глутатиона у людей, злоупотребляющих алкоголем, которое зарегистрировано в программе лечения злоупотребления психоактивными веществами (доступно по адресу: [clinicaltrials.gov, trial NCT01899521](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01899521)). В настоящее время оно проводится с целью определения того, могут ли эти добавки по отдельности или в комбинации улучшить биодоступность глутатиона и цинка в альвеолярном пространстве и улучшить иммунную функцию альвеолярных макрофагов.

Другой потенциальной терапевтической целью является Nrf2, который может быть активирован соединениями, полученными из растений (т.е. фитохимическими веществами), таких как сульфорафан [7]. Одно клиническое исследование [7], оценивающее влияние 7-дневного лечения активатором Nrf2 Protandim у злоупотребляющих алкоголем пациентов, не выявило каких-либо существенных улучшений в уровнях глутатиона или эпителиальной функции. Однако возможно, что комбинированная терапия с активатором Nrf2 плюс цинк и/или предшественник глутатиона может быть более эффективной, чем цинк и/или предшественник глутатиона, а значит, клинические исследования в ближайшем будущем смогут ответить на этот вопрос.

Кроме того, нельзя забывать и про противовоспалительные эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также блокаторов АТ₁-рецепторов, широко распространенных в клиническом применении для лечения сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, и их потенциальную возможность предотвращения развития алкогольного повреждения легкого, что, конечно, требует дальнейших исследований [7].

В заключение хотелось бы отметить, что исследователи и клиницисты только начинают изучать проблему алкогольного повреждения органов дыхания, но быстрые темпы экспериментальных и клинических исследований за последние два десятилетия дают надежду на то, что в относительно ближайшем будущем негативные эффекты алкоголя на здоровье респираторной системы могут быть значительно снижены.

Литература/References

- Щербакова Е.М. Заболеваемость населения России, 2015–2016 годы. Демоскоп Weekly 2017; 721–722: 16–30. / Shcherbakova E.M. Zabolevaemost' naseleniia Rossii, 2015–2016 gody. Demoskop Weekly 2017; 721–722: 16–30. [in Russian]
- Алексеевская Т.И., Селедцов А.А. Проблема алкогольной смертности на современном этапе. Сиб. мед. журн. 2013; 8: 86–8. / Alekseevskaya T.I., Seledtsov A.A.

- Problema alkohol'noi smertnosti na sovremennom etape. Sib. med. zhurn. 2013; 8: 86–8. [in Russian]
- Говорин Н.В., Сахаров А.В. Алкогольная смертность. Томск–Чита: Иван Федоров, 2012. / Govorin N.V., Sakharov A.V. Alkohol'naia smertnost'. Tomsk–Chita: Ivan Fedorov, 2012. [in Russian]
- Халтурина Д.А., Кротаев А.В. «Русский крест». Факторы, механизмы и пути преодоления демографического кризиса в России. М.: УРСС, 2006. / Khalturina D.A., Krotayev A.V. "Russkii krest". Faktory, mekhanizmy i puti preodoleniia demograficheskogo krizisa v Rossii. M.: URSS, 2006. [in Russian]
- Немцов А.В. Российская смертность в свете потребления алкоголя. Демографическое обозрение 2015; 2 (4): 111–35. / Nemtsov A.V. Rossiiskaia smertnost' v svete potrebleniia alkogolia. Demograficheskoe obozrenie 2015; 2 (4): 111–35. [in Russian]
- Mehta AJ, Guidot DM, Weber KT. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. Am J Med Sci 2012; 343 (3): 244–7.
- Joshi PC, Guidot DM. The alcoholic lung: epidemiology, pathophysiology, and potential therapies. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 292 (4): 813–23.
- Moss M et al. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. JAMA-US Edition 1996; 275 (1): 50–4.
- George SC, Hlastala MP, Souders JE, Babb AL. Gas exchange in the airways. J Aerosol Med 1996; 9 (1): 25–33.
- Sapkota M, Wyatt TA. Alcohol, aldehydes, adducts and airways. Biomolecules 2015; 5 (4): 2987–3008.
- Шевченко Е.А. и др. Алкоголизм как фактор развития и распространения заболеваний (обзор литературы). Вестн. новых мед. технологий. Электронное издание. 2015; 1 (9): 1–3. / Shevchenko E.A. i dr. Alkogolizm kak faktor razvitiia i rasprostraneniia zabolevaniia (obzor literatury). Vestn. novykh med. tekhnologii. Elektronnnoe izdanie. 2015; 1 (9): 1–3. [in Russian]
- Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir Crit Care Med 2006; 4 (27): 337–49.
- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001; 6 (167): 1376–83.
- Arcasoy S et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. J Heart Lung Transplantation 2005; 24 (10): 1451–3.
- Villar J et al. The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Medicine 2011; 37 (12): 1932–41.
- Wang CY, Calfee CS, Paul DW et al. One-year mortality and predictors of death among hospital survivors of acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Medicine 2014; 40 (3): 388–96.
- Moss M, Parsons PE, Steinberg KP et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. Crit Care Med 2003; 31 (3): 869–77.
- Guidot DM, Modelska K, Lois M et al. Ethanol ingestion via glutathione depletion impairs alveolar epithelial barrier function in rats. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2000; 279 (1): 127–35.
- Berkowitz DM et al. Alcohol abuse enhances pulmonary edema in acute respiratory distress syndrome. Alcoholism: Clin Experim Res 2009; 10 (33): 1690–6.
- Boé DM et al. Alcohol abuse and pulmonary disease. J Leukocyte Biol 2009; 5 (86): 1097–104.
- Koval M. Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. Annual Rev Physiol 2013; 75: 551–67.
- Otis JS, Mitchell PO, Kershaw CD et al. Na,K-ATPase expression is increased in the lungs of alcohol-fed rats. Alcoholism: Clin Experim Res 2008; 32 (4): 699–705.
- Lieber CS. Biochemical and molecular basis of alcohol-induced injury to liver and other tissues. N Engl J Med 1988; 3 (19): 1639–50.
- Holguin F, Moss I, Brown LA, Guidot DM. Chronic ethanol ingestion impairs alveolar type II cell glutathione homeostasis and function and predisposes to endotoxin-mediated acute edematous lung injury in rats. J Clin Invest 1998; 101 (4): 761–8.
- Moss M, Guidot DM, Wong-Lambertina M et al. The effects of chronic alcohol abuse on pulmonary glutathione homeostasis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161 (2–1): 414–9.
- Kehrer JP, Lund LG. Cellular reducing equivalents and oxidative stress. Free Radic Biol Med 1994; 17: 65–75.
- Найденова Н.Г., Гордеев М.Н. Алкоголизм и патология органов дыхания. Наркология 2002; 4: 23–6. / Naidenova N.G., Gordeev M.N. Alkogolizm i patologiiia organov dykhanii. Narkologiya 2002; 4: 23–6. [in Russian]
- Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Final data for 2010. National Vital Statistics Rep 2013; 61 (4): 1–117.
- Авдеев С.Н. Аспирационная пневмония: современные подходы к диагностике и терапии. Пульмонология 2009; 2: 5–19. / Avdeev S.N. Aspiratsionnaia pnevmonia: sovremennye podkhody k diagnostike i terapii. Pul'monologiya 2009; 2: 5–19. [in Russian]
- Dutta SK, Dukehart M, Narang A, Latham PS. Functional and structural changes in parotid glands of alcoholic cirrhotic patients. Gastroenterology 1989; 96 (2–1): 510–8.

31. Friedlander AH, Marder SR, Pisegna JR, Yagiela JA. Alcohol abuse and dependence: Psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dental Assoc* 2003; 34 (6): 731–40.
32. Fernandez-Sola J et al. High alcohol intake as a risk and prognostic factor for community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155 (15): 1649–54.
33. Happel KI, Nelson S. Alcohol, immunosuppression, and the lung. *Proceed Am Thoracic Soc* 2005; 5 (2): 428–32.
34. Sisson JH. Alcohol and airways function in health and disease. *Alcohol* 2007; 41 (5): 293–307.
35. Brown LA, Ping XD, Harris FL, Gauthier TW. Glutathione availability modulates alveolar macrophage function in the chronic ethanol-fed rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292 (4): 824–32.
36. Joshi PC, Mehta A, Jabber WS et al. Zinc deficiency mediates alcohol-induced alveolar epithelial and macrophage dysfunction in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41 (2): 207–16.
37. Velasquez A et al. Glutathione replacement preserves the functional surfactant phospholipid pool size and decreases sepsis-mediated lung dysfunction in ethanol-fed rats. *Alcoholism: Clin Experim Res* 2002; 26 (8): 1245–51.
38. Romero F, Shah D, Duong M et al. Chronic alcohol ingestion in rats alters lung metabolism, promotes lipid accumulation, and impairs alveolar macrophage functions. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51 (6): 840–9.
39. Mehta AJ, Yeligar SM, Elon L et al. Alcoholism causes alveolar macrophage zinc deficiency and immune dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (6): 716–23.
40. Москвичев В.Г., Волохова Р.Ю., Верткин А.Л. Соматическая патология у больных с неотложными состояниями, связанными с употреблением этанола. Лечащий врач. 2006; 10: 76–8. / Moskvicev V.G., Volokhova R.Yu., Vertkin A.L. Somaticheskaya patologiya u bol'nykh s neotlozhnymi sostoyaniami, svyazannymi s upotrebleniem etanola. *Lec-hashchii vrach*. 2006; 10: 76–8. [in Russian]
41. Wyatt TA et al. Desensitization of PKA-Stimulated Ciliary Beat Frequency in an Ethanol-Fed Rat Model of Cigarette Smoke Exposure. *Alcoholism: Clin Experim Res* 2004; 7 (28): 998–1004.
42. D'Souza NB et al. Alcohol ingestion impairs host defenses predisposing otherwise healthy mice to Pneumocystis carinii infection. *Alcoholism: Clin Experim Res* 1995; 5 (19): 1219–25.
43. D'Souza NB et al. Alcohol Modulates Alveolar Macrophage Tumor Necrosis Factor- α , Superoxide Anion, and Nitric Oxide Secretion in the Rat. *Alcoholism: Clin Experim Res* 1996; 1 (20): 156–63.
44. Jalleh R et al. Alcohol and corpulmonale in chronic bronchitis and emphysema. *Br Med J* 1993; 6874 (306): 374.
45. Tabak C et al. Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries. *Epidemiology* 2001; 2 (12): 239–45.
46. Frantz S et al. Associations between lung function and alcohol consumption – Assessed by both a questionnaire and a blood marker. *Respir Med* 2014; 1 (108): 114–21.
47. Greene CC et al. The association between alcohol consumption and risk of COPD exacerbation in a veteran population. *Chest* 2008; 4 (134): 761–7.
48. Остроумова О.Д. Алкоголь убивает легкие. Мед. газета. 2018; 6: 12. / Ostroumova O.D. Alkogol' ubivaet legkie. *Med. gazeta*. 2018; 6: 12. [in Russian]
49. Russell JC, Jones RL. Breath ethyl alcohol concentration and analysis in the presence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Biochem* 1983; 3 (16): 604–12.
50. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких. Биол. физиологии и патологии дыхания. 2006; 23: 12–5. / Odireev A.N., Kolosov V.P., Surnin D.E. Diagnostika mukotsiliarnoi nedostatochnosti u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. *Biul. fiziologii i patologii dykhanii*. 2006; 23: 12–5. [in Russian]
51. Forgè MA, Sisson JH, Spurzem JR, Wyatt TA. Ethanol increases phosphodiesterase 4 activity in bovine bronchial epithelial cells. *Alcohol* 2003; 31 (1–2): 31–8.
52. Bechara RI et al. Angiotensin II mediates glutathione depletion, transforming growth factor- β expression, and epithelial barrier dysfunction in the alcoholic rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 3 (289): L363–L370.
53. Raghavendran K et al. Pharmacotherapy of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cur Med Chem* 2008; 19 (15): 1911–24.
54. Мальшев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких. Пульмонология. 2011; 3: 101–7. / Malyshv I.Yu., Ljamina S.V., Shimshelashvili Sh.L., Vasseraman E.N. Funktsional'nye otvety al'veoliarnykh makrofagov, surfaktantnyi belok D i zabolevaniya legkikh. *Pul'monologiya*. 2011; 3: 101–7. [in Russian]
55. Ayres JG. The history of the use of alcohol in the treatment of respiratory diseases. *Br J Dis Chest* 1987; 81 (1): 80–6.
56. Ayres JG, Clark T.J. Alcoholic drinks and asthma: a survey. *Br J Dis Chest* 1983; 77 (4): 370–5.
57. Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol* 2004; 3–4 (9): 195–204.
58. Bjerke T et al. Several genetic and environmental factors influence cord blood IgE concentration. *Ped Allergy Immunol* 1994; 2 (5): 88–94.
59. Linneberg A, Gonzalez-Quintela A. The Unsolved Relationship of Alcohol and Asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 3 (171): 155–7.
60. Cardet JC, White AA, Barrett NA et al. Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2 (2): 208–13.
61. Breslin AB, Hendrick DJ, Pepys J. Effect of disodium cromoglycate on asthmatic reactions to alcoholic beverages. *Clin Allergy* 1973; 3 (1): 71–82.
62. Vally H, de Klerk N, Thompson P.J. Alcoholic drinks: Important triggers for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (3): 462–7.
63. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118 (4): 773–86.
64. Dowdell EB, Posner MA, Hutchinson MK. Cigarette smoking and alcohol use among adolescents and young adults with asthma. *Nursing Res Pract* 2011; 2011: 7.
65. Patra J et al. Effects of body mass index, tobacco smoking, alcohol drinking and solid fuel use on the risk of asthma: Individual Participant Data (IPD) meta-analysis of 175 000 individuals from 51 nationally representative surveys. *BMJ Open Respir Res* 2016; 1 (3): 121.
66. Гушин И.С. Перспективы лечения аллергических заболеваний: от антигистаминных препаратов до полифункциональных противоаллергических средств. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2002; с. 224–32. / Gushchin I.S. Perspektivy lecheniya allergicheskikh zabolevanii: ot antigistaminnykh preparatov do polifunksional'nykh protivoollergicheskikh sredstv. IX Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". M., 2002; s. 224–32. [in Russian]
67. Горячкина Л.А., Моисеев С.В. Роль дезлоратадина (Эриуса) в лечении аллергических заболеваний. Клини. фармакология и терапия. 2001; 5 (10): 79–82. / Goriachkina L.A., Moiseev S.V. Rol' dezloratadina (Eriusa) v lechenii allergicheskikh zabolevanii. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2001; 5 (10): 79–82. [in Russian]
68. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). *Alcohol Use Disorders Identification Test*. *Arch Intern Med* 1998; 158 (16): 1789–95.
69. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT. The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care, Second Edition, World Health Organization Department of Mental Health and Substance Dependence. Geneva: WHO, 2001.
70. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 1121–3.
71. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Клини. фармакология и терапия. 2001; 1: 34–9. / Ogurtsov P.P., Nuzhnyi V.P. Ekspress-diagnostika (skringing) khronicheskoi alkogol'noi intoksikatsii u bol'nykh somaticheskogo profilja. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2001; 1: 34–9. [in Russian]
72. Верткин А.Л., Торубаров С.Ф. Алкоголь-ассоциированные состояния в клинике внутренних болезней. Определение, тактика ведения. Амбулаторный прием. 2017; 1 (3): 57–62. / Vertkin A.L., Torubarov S.F. Alkogol'-assotsiirovannye sostoiania v klinike vnutrennikh boleznei. Opredelenie, taktika vedenia. *Ambulatornyi priem*. 2017; 1 (3): 57–62. [in Russian]
73. Плавинский С.Л., Барнинова А.Н., Кузнецова О.Ю., Дегтярева Л.Н. Распространенность опасного и вредного потребления алкоголя среди пациентов врачей первичного контакта. Значение для организации профилактических вмешательств. Рос. семейный врач. 2011; 4 (15): 12–6. / Plavinskii S.L., Barinova A.N., Kuznetsova O.Yu., Degtyareva L.N. Rasprostranennost' opasnogo i vrednogo potrebleniya alkogolia sredi patientsov vrachei pervichnogo kontakta. Znachenie dlia organizatsii profilakticheskikh vmeshatel'stv. *Ros. semeinyi vrach*. 2011; 4 (15): 12–6. [in Russian]
74. Плавинский С.Л., Кузнецова О.Ю., Барнинова А.Н. и др. Скрининг и краткосрочное вмешательство, направленные на снижение опасного и вредного потребления алкоголя. СПб.: СПб ИОЗ, 2011. / Plavinskii S.L., Kuznetsova O.Yu., Barinova A.N. i dr. Skringing i kratkosrochnoe vmeshatel'stvo, napravlennye na snizhenie opasnogo i vrednogo potrebleniya alkogolia. SPb.: SPb IOZ, 2011. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»; проф. каф. клинической фармакологии и протективности внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Попкова Анна Михайловна – канд. мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: f-therapy@mail.ru

Голбородова Ирина Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: giv55555@rambler.ru

Сметнева Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии и профболезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: smetneva_n5@mail.ru

Попкова Анна Сергеевна – врач-эндокринолог ФГБУ «НИИЦ эндокринологии». E-mail: annapv3010@gmail.com

Идиопатический легочный фиброз: от диагностики к лечению

Е.И.Шмелев✉

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

✉eishmelev@mail.ru

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – тяжелая прогрессирующая болезнь с быстро (в течение нескольких лет) наступающим летальным исходом. Болезнь возникает во второй половине жизни, число больных возрастает. В 2011 г. опубликовано официальное соглашение Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, представившее современную классификацию идиопатических интерстициальных пневмоний. Важной характеристикой течения заболевания является характер его прогрессирования. Выделяют по меньшей мере 3 варианта (фенотипа) течения ИЛФ. Особое место в течении ИЛФ занимают обострения. В Российском респираторном обществе созданы национальные рекомендации по диагностике и лечению больных ИЛФ с учетом международных соглашений, регистр больных ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, диагностика, лечение.

Для цитирования: Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз: от диагностики к лечению. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 30–34.

DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.30-34

Review

Idiopathic pulmonary fibrosis: from diagnosis to treatment

E.I.Shmelev✉

Central Research Institute of Tuberculosis. 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya alleya, d. 2

✉eishmelev@mail.ru

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a severe progressive disease with a rapidly (for several years) onset fatal outcome. The disease occurs in the second half of life, the number of patients increases. In 2011, an official agreement between The American thoracic society and the European respiratory society was published, presenting a modern classification of idiopathic interstitial pneumonia. An important characteristic of the course of the disease is the nature of its progression. Allocate at least 3 options (phenotype) of the IPF. A special place within the IPF is worsening. The Russian respiratory society has established National recommendations for the diagnosis and treatment of patients with IPF, taking into account international agreements, the register of patients with IPF.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, treatment.

For citation: Shmelev E.I. Idiopathic pulmonary fibrosis: from diagnosis to treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 30–34. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.30-34

Идиопатический легочный фиброз – ИЛФ (idiopathic pulmonary fibrosis) – специфическая форма прогрессирующей интерстициальной болезни неизвестной природы, возникающей у лиц старшего возраста, поражающей изолированно легкие и ассоциирующейся с гистологическими и рентгенологическими признаками обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1]. ИЛФ – тяжелая прогрессирующая болезнь с быстро (в течение нескольких лет) наступающим летальным исходом. Болезнь возникает во второй половине жизни, число больных растет, доходя до 90 случаев на 10 тыс. лиц старше 65 лет [2]. Особенностью ИЛФ является прогрессирование болезни, не связанное с воспалением, в отличие от большинства интерстициальных болезней легких (ИБЛ). Это фатальное заболевание выделено из большой гетерогенной группы ИБЛ. История ИЛФ сложна, отражает многие, порой взаимоисключающие взгляды и является частным проявлением эволюции научной мысли в медицине [3–5]. Легочный фиброз ранее обычно рассматривался как исход болезней легких, но не всегда удавалось установить причину возникновения и прогрессирования фиброзообразования в легких. Все предшествующие классификации относятся к истории проблемы и отражают эволюцию взглядов на ИБЛ.

В 2011 г. опубликовано официальное соглашение Американского торакального общества (ATS) и Европейского респираторного общества (ERS), представившее современную классификацию идиопатических ИП (ИИП) [1]:

Главные (major) ИИП:

- ИЛФ;
- неспецифическая ИП;
- респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИБЛ;

- десквамативная ИП;
 - криптогенная организирующаяся пневмония;
 - острая ИП.
- Редкие ИИП:
- идиопатическая лимфоидная ИП;
 - идиопатический плевропаренхимальный фиброэластоз;
 - неклассифицируемые ИИП.

В этой классификации изъято положение об обязательной морфологической верификации ИЛФ. Это несомненный шаг вперед и главное – не последний. Об этом свидетельствует выделение «неклассифицируемых» интерстициальных заболеваний. Интенсивное исследование патогенетических механизмов формирования легочного фиброза, несомненно, послужит основанием для совершенствования классификации этих загадочных болезней. По своей сути появление данной классификации означает ограничение неразберихи и терминологической эквилибристики. Тем не менее многие вопросы остаются еще неразрешенными. Например, термин «пневмония» для обозначения этих интерстициальных заболеваний не самый удачный, поскольку для врачей общей практики это повод для назначения антибиотиков с последующим формированием ятрогенной патологии. И пульмонолог в конце концов получает леченого больного с интерстициальным заболеванием легких.

Патогенез ИЛФ, конечным этапом которого является фиброзообразование в паренхиме легких, является предметом интенсивного изучения. Многие этапы этого процесса остаются невыясненными. Ранее фиброзообразование при ИЛФ, как, впрочем, и при других идиопатических интерстициальных заболеваниях, рассматривалось как

следствие хронически текущего воспалительного процесса [6]. Сегодня большинство исследователей считают, что ИЛФ характеризуется повреждением и апоптозом клеток альвеолярного эпителия, сопровождаемым прогрессирующим фиброобразованием. Прежняя парадигма воспалительной природы (альвеолит) ИЛФ вытеснена концепцией, рассматривающей ИЛФ как повреждение клеток альвеолярного эпителия, сопровождающееся незавершенным репаративным ответом.

На первых этапах патогенеза ИЛФ возникает повреждение альвеолоцитов 1-го типа, что ведет к их апоптозу и разрушению альвеолярно-эпителиального слоя [7]. Оставшиеся пневмоциты патологически активируются и секретируют профибротические цитокины – трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), хемокины и протеазы, которые служат факторами привлечения и активации фибробластов [8]. Локально активированные матриксные металлопротеиназы ведут к разрушению базальной мембраны в альвеолах. Повреждение и апоптоз клеток альвеолярного эпителия являются следствием нарушения взаимоотношения между эпителиальными и мезенхимальными составляющими в результате патологического поведения клеток, профибротических сигналов и потери ингибирующего гомеостатического контроля. Эти патологические сигналы ведут к разрушению базальной мембраны, формированию подготовительного матрикса и привлечению мезенхимальных клеток к формированию фибробластных фокусов, являющихся местами новой аккумуляции матрикса при ИЛФ [9]. Дифференциация фибробластов, синтез матрикса, его отложение и тканевое ремоделирование происходят под влиянием ТФР- β и других факторов роста. Этот процесс формирования фиброзного матрикса становится постоянным при активации сигналов ТФР- β и дифференциации миофибробластов [10]. Это основные первичные механизмы патогенеза ИЛФ. На этапах формирования фиброзных изменений легочной ткани присоединяются вторичные механизмы, усиливающие основной процесс.

Клиника

Основными ранними симптомами ИЛФ являются одышка, преимущественно инспираторная, и сухой непродуктивный кашель. Эти симптомы постепенно в течение 3 мес нарастают, и по мере их нарастания происходит ограничение физической активности пациентов. При аускультации над нижними долями легких могут выслушиваться звуковые феномены в виде «треска целлофана» на выдохе – своеобразный вариант крепитации, наблюдающийся у 80% больных. Появляются первые признаки дыхательной недостаточности, сначала при нагрузке, а затем и в покое. В 25% случаев происходят изменения конечных фаланг пальцев рук. Формируется синдром «барабанных палочек» и «часовых стекол». По мере прогрессирования болезни и нарастания дыхательной недостаточности появляются цианоз и признаки недостаточности кровообращения [1, 11]. Весьма интересными представляются результаты исследования 1671 больного в Великобритании за 5 лет до установления им диагноза ИЛФ [12]. Одышка оказалась наиболее частым симптомом, за ней следует кашель. Эти находки позволили авторам предположить, что симптомы ИЛФ могут появляться за 5 лет и более до установления диагноза ИЛФ.

На определенных стадиях к ИЛФ могут присоединяться признаки гастроэзофагеального рефлюкса, что наблюдается у 90% больных и усугубляет течение заболевания [13, 14]. При этом симптомы гастроэзофагеального рефлюкса могут приниматься за проявление основного заболевания. У некоторых больных формируются легочная гипертензия [15] и расстройства дыхания во сне [16].

Важной характеристикой течения заболевания является характер его прогрессирования. Выделяют по меньшей ме-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика диффузных ИБЛ: дифференциально-диагностический ряд

ИЛФ
Десквамативная ИП
Острая ИП (синдром Хаммена–Рича)
Неспецифическая ИП
Идиопатический плеврозластоз
Идиопатическая лимфоидная ИП
Неклассифицируемые ИП
Бронхиолиты
Вторичные ДЗЛ при системных заболеваниях
Саркоидоз
Гистиоцитоз Х (легочный лангерганосклеточный гистиоцитоз)
Альвеолярный протеиноз
Идиопатический легочный гемосидероз
Некротизирующие васкулиты: гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (синдром Черджа–Стросса)
Синдром Гудпасчера
Легочные микозы
Паразитарные ДЗЛ
Респираторный дистресс-синдром
ДЗЛ при ВИЧ-инфицировании
Пневмокоцидоз
Экзогенные аллергические альвеолиты
Лекарственные ДЗЛ
Радиационные ДЗЛ
Посттрансплантационные ДЗЛ
Микобактериозы

Примечание. ДЗЛ – диссеминированные заболевания легких.

ре 3 варианта (фенотипа) течения ИЛФ: относительно стабильный вариант, протекающий без обострений с медленным прогрессированием [17], фенотип с частыми обострениями и фенотип с быстрым неуклонным прогрессированием [18–20]. Прогностически неблагоприятными являются варианты ИЛФ при сочетании с эмфиземой. Сопутствующие болезни вносят свой вклад в тяжесть ИЛФ.

Особое место в течении ИЛФ занимают обострения. Обострение ИЛФ принято рассматривать как «необъяснимое нарастание одышки в течение 30 дней» [20]. Причины возникающего ухудшения не должны быть связаны с устанавливаемыми факторами: инфекция, пневмоторакс, тромбоэмболия легочной артерии и др. При обострении ИЛФ нарастают все основные симптомы: одышка, гипоксемия, появление новых теней на рентгенограмме. В настоящее время причины возникновения, вопросы профилактики и лечения обострений ИЛФ остаются предметом активного изучения и не получены однозначные ответы на каждый из вопросов [21].

Диагностика

Диагностика ИЛФ представляет собой очень сложную задачу. Ошибки на этом этапе ведут порой к непоправимым трагическим последствиям. Важнейшими ориентирами при диагностике являются следующие:

- Клинические проявления ИЛФ не обладают достаточной специфичностью. Аналогичная симптоматика может наблюдаться и при других ИБЛ [11, 22].
- Необходимо исключить известные причины диффузного поражения легких: ревматические болезни, болезнь Крона и др. [1]. Следует помнить, что ИЛФ – идиопатическая болезнь (с неустановленными причинами).
- Диагностика ИЛФ практически невозможна без применения компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Это связано в основном с неспецифичностью клинических проявлений ИЛФ. И даже при выявлении интерстициальных изменений при выполнении КТВР перед врачом встает обширный дифференциально-диагностический ряд заболеваний со схожей симптоматикой, требующий выделения ИЛФ (табл. 1) [4, 5].

Для приближения к диагнозу ИЛФ выработаны рентгенологические критерии (табл. 2) [1].

Использование этого подхода значительно облегчает диагностику ИЛФ по обнаружению признаков ОИП –

Вероятность ИЛФ	КТ-картина
Полная	1. Субплевральное расположение в нижних долях 2. Ретикулярные тени 3. Сотовое легкое ± тракционные бронхоэкстазы 4. Отсутствие признаков несоответствия
Возможная	1. Субплевральное расположение в нижних долях 2. Ретикулярные тени
Нет вероятности (несоответствие)	1. Верхне-/среднедолевая локализация 2. Перибронховаскулярная локализация 3. Выраженное «матовое стекло» 4. Участки консолидации 5. Множественные кисты

рентгеноморфологическое название образа, наблюдаемого при ИЛФ. В феврале 2018 г. в «The Lancet Respiratory Medicine» опубликовано предложение экспертов Флейшнеровского общества (Fleishner Society) по дальнейшему совершенствованию КТВР-критериев диагностики ИЛФ (табл. 3) [23].

Но, поскольку образ ОИП может быть обнаружен и при других заболеваниях, предлагается выделять группы заболеваний, при которых наблюдается картина ОИП (P. Wolters и соавт., 2018); табл. 4 [24].

Конечно, это деление весьма условно и может подвергаться критике, но само выделение неидиопатических интерстициальных заболеваний, проявляющихся на КТВР образом ОИП, весьма прогрессивно в плане диагностики ИЛФ и предполагает коллегиальный подход при постановке диагноза (пульмонолог + рентгенолог + морфолог).

Функциональные методы исследования – важный компонент как в диагностике ИЛФ, так и в мониторинге течения заболевания [25]. Для больных ИЛФ характерны респираторные нарушения функции внешнего дыхания со снижением жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких [26, 27]; гипоксемия, сначала появляющаяся при нагрузке, а по мере прогрессирования болезни – и в покое [27]. При этом снижение каждого из показателей характеризует степень прогрессирования болезни. ФЖЕЛ – важный показатель прогрессии ИЛФ и может быть использован как прогностический фактор [1]. Выделение 3 категорий больных ИЛФ предполагает основные характеристики динамики ФЖЕЛ:

- функционально стабильные пациенты – снижение ФЖЕЛ максимум на 5% за 6–12 мес;
- снижение ФЖЕЛ от 5 до 10% прогнозирует прогрессирование;
- снижение на 10% и более ассоциируется с 4- или 8-кратным риском смерти в ближайшие 12 мес [27].

Весьма чувствительным показателем для больных ИЛФ является снижение диффузионной способности легких [26].

Очень ответственным компонентом диагностики ИЛФ является гистологическое исследование биопсийного материала. При получении биопсийного материала для диагностики ИЛФ следует учитывать мозаичность морфологической картины и правильный выбор места биопсии. Биопсию целесообразно проводить в соответствии с рекомендациями экспертов Флейшнеровского общества (2018 г.) при неопределенном ОИП-образе или когда КТВР-образ не соответствует диагнозу ИЛФ [23]. Существует ряд ограничений при проведении биопсии легких:

- ATS/ERS не рекомендуют проведение трансбронхиальной биопсии легких при ИЛФ. Вопрос о криобиопсии при бронхоскопии остается открытым, так как не получены доказательства ее преимущества при ИЛФ [23]. Предпочтение отдается видеоторакоскопической или открытой биопсии [28].

- Тридцатидневная смертность при биопсии легких составляет 17% [29].
- Диффузионная способность легких для угарного газа 35% и менее – предиктор высокого риска смерти [30, 31].
- Биопсия может спровоцировать обострение ИЛФ или развитие острого легочного повреждения [30, 31].
- Не следует проводить биопсию легких у пациентов старше 65 лет или пациентов с диффузионной способностью легких для угарного газа 45% и менее [30].

Ранее, в классификации 2000 г., рекомендовалась морфологическая верификация ИЛФ. Теперь отношение к инвазивным методам диагностики изменилось.

Итак, если вы решаетесь на биопсию легкого, следует взвесить вероятность нанесения вреда больному. Нужно понимать, что обследование не должно приносить больному больше неудобств, чем сама болезнь.

Особую сложность в диагностике ИЛФ представляют так называемые леченые больные [3]. Проводимая, порой длительно, терапия большого ИЛФ с применением антибиотиков, противотуберкулезных препаратов и кортикостероидов может существенно модифицировать клинические и рентгенологические признаки болезни, что значительно затрудняет диагностику. В подавляющем большинстве в этих ситуациях начинается активное лечение двусторонней пневмонии или туберкулеза с формированием лекарственного поражения не только легких. Многое в правильной и своевременной диагностике ИЛФ зависит от опыта и образованности врача.

Очень заманчивым является использование биомаркеров в диагностике ИЛФ. Были определены наиболее вероятные биомаркеры для диагностики ИЛФ [32, 33]:

- MUC5B – полиморфизм гена, кодирующего продукцию муцина.
- TERT (telomerase reverse transcriptase) – ведет к синдрому укороченных теломер.
- Мутации генов, кодирующих сурфактант С и А.
- ELMOD2, ген, расположенный в хромосоме 4q31, контролирует фагоцитоз апоптозных клеток и клеточную миграцию.

Однако в клинической практике применение этих биомаркеров пока неприемлемо из-за их низкой специфичности.

Множество белых пятен в понимании механизмов болезни и отсутствие специфических (абсолютных) клинических признаков ведут к большому количеству диагностических ошибок (особенно на начальном этапе). Двусторонняя пневмония – интенсивная антибиотикотерапия – стандартное «испытание» в поликлинике больного ИЛФ в начале болезни.

Основные проблемы в диагностике ИЛФ можно представить в виде перечня:

- Ошибочная трактовка данных КТ недостаточно опытных рентгенологов.
- Отсутствие четкости в трактовке «возможного» или «вероятного» наличия ИЛФ.
- Продолжается путаница относительно диагностической роли бронхоальвеолярного лаважа.
- Отсутствие интеграции клинических данных в обозначении диагностической вероятности ИЛФ, в том числе у леченых больных.
- Неумение/нежелание использовать анамнез как инструмент диагностики [5, 34].

Лечение ИЛФ – одна из наиболее трудно разрешаемых задач в пульмонологии.

Лекарственное лечение больных ИЛФ имеет большую трагическую историю, основанную на ошибочной трактовке патогенеза болезни. На ранних этапах понимания проблемы ИЛФ трактовался как воспалительное заболевание и использовались всевозможные варианты противовоспалительной терапии: кортикостероиды, разные цито-

	Типичный ОИП-образ	Вероятный ОИП-образ	Неопределенный ОИП-образ	КТВР-образ, не соответствующий диагнозу ИЛФ
Распространение	Гетерогенное базальное и субплевральное	Гетерогенное базальное и субплевральное	Варибельное или диффузное	Верхнедолевое, среднедолевое, перибронховаскулярное распространение с малым субплевральным распространением
Образы/отличительные черты	Сотовое легкое, ретикулярные тени с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами. Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Ретикулярные тени с периферическими тракционными бронхоэктазами и бронхиолоэктазами. Нет «сотового» легкого. Отсутствие признаков альтернативного диагноза	Наличие фиброза с некоторыми малозаметными признаками, предполагающими не ОИП-образ	Доминирующая консолидация, распространенное и выраженное «матовое стекло» (вне обострения), распространенное мозаичное обеднение рисунка с резко выраженными лобулярными воздушными ловушками на выдохе, диффузные узлы или кисты

Группа	ИЛФ
Группа 1 – легочный фиброз, индуцированный дисфункцией эпителия	
Группа 2 – легочный фиброз, индуцированный дисфункцией клеток воспаления	Системная склеродермия, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, саркоидоз, гиперсенситивный пневмонит, неспецифическая ИП и др.
Группа 3 – легочный фиброз, индуцированный лекарствами или профессиональными факторами	Асбестоз, силикоз, лекарственные пневмониты
Группа 4 – легочный фиброз, связанный с курением	Десквамативная ИП, респираторные бронхиолиты, лангергансоклочечный гистиоцитоз

статики, иммуносупрессоры, антиоксиданты. Случаи успешного применения этого подхода наблюдались при других ИИП, ошибочно расцениваемых как ИЛФ, – неспецифическая ИП, десквамативная ИП и др. В настоящее время это ушло в прошлое. Последнее международное соглашение по ИЛФ (2015 г.) [35] не рекомендует применение противовоспалительных средств. В этом соглашении, принятом представителями ATS, ERS и пульмонологических обществ Японии и латиноамериканских стран, подчеркивается нецелесообразность/бесполезность многих ранее применявшихся противовоспалительных и иммуносупрессивных средств.

Основная направленность фармакотерапии ИЛФ состоит в торможении патологической пролиферации фибробластов, ведущей к формированию фиброза. Во всем мире идет большая работа по созданию препаратов для лечения ИЛФ. Идет разработка на разных стадиях 33 медикаментозных средств лечения ИЛФ, при этом из них уже 15 синтезированных средств продемонстрировали негативные результаты. До клинического применения в лечении ИЛФ дошли пока только 2 препарата: пирфенидон и нинтеданиб (зарегистрирован в Российской Федерации под названием Варгатеф), которые одобрены Федеральным агентством по контролю пищевых и лекарственных продуктов США.

Критика и «тупики» терапии с учетом коморбидности:

- ИЛФ – болезнь второй половины жизни, когда у большинства лиц накапливаются «сосуществующие» болезни.
- В то же время рекомендации 2015 г. предупреждают об опасности полипрагмазии и ограничивают объем лекарственной терапии только антифиброзными средствами и антацидной терапией.
- В 2017 г. на конгрессе ERS в Милане неоднократно звучал тезис о необходимости у больных ИЛФ учитывать сопутствующие болезни. Также неоднозначное отношение к антацидной терапии. Якобы под влиянием антацидов формируется щелочной рефлюкс, не менее вредоносный, чем кислый.

Лечебное применение стволовых клеток с разной степенью эффективности используется в некоторых разделах

внутренней медицины. Блеомициновый фиброз у мышей – классическая модель для изучения эффективности антифибротических средств. В эксперименте применили сингенные и аллогенные стволовые клетки, полученные из легких (легочные стволовые клетки – ЛСК), для торможения развития фиброза у иммунокомпетентных крыс с воспалением легких, вызванным блеомицином. Установлено, что инфузия аллогенных ЛСК уменьшает прогрессирование воспаления и фиброзирование и сохраняет состояние эпителия и эндотелия, не вызывая значительного иммунного отторжения. Результаты проливают свет на потенциальные будущие разработки ЛСК в качестве аллогенной клеточной терапии для людей с легочным фиброзом [36].

В эксперименте на культивируемых клеточных человеческих фибробластах и на мышцах с блеомициновым фиброзом с применением олодатерола (пролонгированного β_2 -агониста) установлено, что активация β_2 -адренергических рецепторов тормозит фиброобразование [37].

Исходя из концепции о механизмах фиброобразования как проявления клеточного старения предложено изучение возможности селективного уничтожения стареющих клеток при ИЛФ под лозунгом: «Лучше мы убьем стареющие клетки, чем они нас» [38]. Сенолитические препараты (даратиниб + кверцетин) могут стать перспективной адъювантной терапией при ИЛФ.

Китайская народная медицина не обошла своим вниманием проблему терапии ИЛФ. Было предложено применение инъекций Данхонг – компонентов растений *radix salviae miltiorrhizae* и *flos carthami tinctoria*. Этот препарат обладает антиоксидантными свойствами, улучшает микроциркуляцию и репарацию. Используется при ишемической болезни сердца, энцефалопатиях и сахарном диабете. С 2016 г. проведено контролируемое исследование у больных ИЛФ – получены первые обнадеживающие результаты по торможению прогрессирования болезни, но пока с участием только 844 больных: 423 – экспериментальная группа; 421 – контроль. Исследования продолжаются [39].

Оксигенотерапия – важный компонент лечения больных ИЛФ, используется для коррекции гипоксии по общепринятым правилам под контролем показателей пульсоксиметрии. Реабилитационная терапия – важный компо-

нент лечения больных ИЛФ, позволяющий повышать качество жизни и толерантность к физической нагрузке. Реабилитационные мероприятия сокращают вероятность осложнений заболевания [40].

Несмотря на определенный прогресс в создании эффективных антифиброгических препаратов, трансплантация легких при ИЛФ пока остается единственным методом спасения жизни больного ИЛФ [41]. Однако организационные проблемы и вероятность множества постоперационных осложнений ограничивают возможности широкого применения этого метода.

В настоящее время идет накопление научной информации по механизмам фиброобразования с поиском реальных точек лечебного воздействия на этот сложный процесс. Ежемесячно появляется множество работ по этой проблеме. По-видимому, в ближайшее время на основании накопленных знаний произойдут существенные изменения представлений о ИЛФ.

Условно можно перечислить наиболее актуальные вопросы по проблеме ИЛФ, требующие своего разрешения:

- Ранняя диагностика.
- Сочетание разных антифиброзных препаратов: возможности и перспективы.
- Классификация: термин «пневмонии» вводит в заблуждение врачей первичного звена и нуждается в коррекции. Совершенствование классификации.

- Обеспечение доступности реальной помощи больным ИЛФ.

В Российском респираторном обществе созданы национальные рекомендации по диагностике и лечению больных ИЛФ с учетом международных соглашений, создан регистр больных ИЛФ. Современные достижения в области ИЛФ требуют их внедрения в широкую врачебную практику с привлечением не только врачей, но и организаторов здравоохранения.

Литература/References

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788–824.
2. Raghu G, Wycker D, Edelberg J et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 810–6.
3. Илькович М.М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему. Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2014; с. 4–9. / Ilkovich M.M. Interstitialnye zabolovaniia legkikh: rassuzhdeniia na aktualnuu temu. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2014; p. 4–9. [in Russian]
4. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (4): 176–81. / Shmelev E.I. Differentsialnaia diagnostika interstitsialnykh boleznei legkikh. *Consilium Medicum*. 2003; 5 (4): 176–81. [in Russian]
5. Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз – современное состояние проблемы. *Терапевт. арх.* 2016; 88 (12): 103–8. / Shmelev E.I. Idiopatcheskii legochnyi fibroz – sovremennoe sostoiianie problemy. *Tерапевт. арх.* 2016; 88 (12): 103–8. [in Russian]
6. Илькович М.М. Интерстициальные болезни легких. В кн.: Заболевания органов дыхания. СПб., 1998; с. 109–318. / Ilkovich M.M. Interstitsialnye bolezni legkikh. V kn.: *Zabolevaniia organov dykhaniia*. SPb., 1998; s. 109–318. [in Russian]
7. Sandbo N. Mechanisms of fibrosis in IPF. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 161–205.
8. Tiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7 (2): 131–42.
9. Cool CD, Groshong SD, Rai PR et al. Fibroblast foci are not discrete sites of lung injury or repair: the fibroblast reticulum. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174 (6): 654–8.
10. Marinkovic A, Mih JD, Park JA et al. Improved throughput traction microscopy reveals pivotal role for matrix stiffness in fibroblast contractility and TGF- β responsiveness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 303 (3): 169–80.
11. Ryu JH, Moua T, Daniels CE et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Evolving concepts. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1130–42.
12. Hewson T, McKeever TM, Gibson JE et al. Timing of onset of symptoms in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2017.
13. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA et al. Increase prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1804–8.
14. Raghu G, Yang ST, Spada C et al. Sole treatment of acid gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. *Chest* 2006; 129: 794–800.
15. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett S et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–52.
16. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 772–8.
17. Brown AW, Shlobin OA, Weir N et al. Dynamic patient counseling: A novel concept in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2012; 142: 1005–10.
18. Selman M, Carillo G, Estrada A et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis. *PloS One* 2007; 2 (57): e482.
19. Trujillo G, Meneghin A, Flaherty KR et al. TLR9 differentiates rapidly from slowly progressing forms of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Transl Med* 2010; 2 (57): ra82.
20. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (7): 636–43.
21. Lee JS, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 349–58.
22. Wadhwa A, Flaherty KR. The keys to making a confident diagnosis of IPF. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 77–101.
23. Lynch DA et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6 (2): 138–53.
24. Wolters PJ et al. Time for a change: is idiopathic pulmonary fibrosis still idiopathic and only fibrotic? *Lancet Respir Med* 2018; 6 (2): 154–60.
25. Wells AU, Ward S. Pulmonary Function tests in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 103–21.
26. Gibson GJ. *Clinical tests of respiratory function*. London: Chappel and Hall, 1996; p. 233–4.
27. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extend observed on computer tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962–9.
28. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA et al. Utility of lung biopsy for diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (2): 193–6.
29. Utz JP, Ryu JH, Douglas WW et al. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Resp J* 2001; 17 (2): 175–9.
30. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL et al. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127 (5): 1600–5.
31. Canver CC, Mencer RM Jr. The role of open lung biopsy in early and late survival of ventilator-dependent patients with diffuse idiopathic lung disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994; 35 (2): 151–5.
32. Mushirola T, Wattanapokayakit S, Takahashi A et al. A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Genet* 2008; 45: 654–6.
33. Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 1503–12.
34. King TE et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
35. Raghu G, Bram R, Yuan Z et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary. Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192 (2): 237–48.
36. Cores J et al. Safety and Efficacy of Allogeneic Lung Spheroid Cells in a Mismatched Rat Model of Pulmonary Fibrosis. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6 (10): 1905–16.
37. Herrmann FE et al. Olodaterol shows anti-fibrotic efficacy in vitro and in vivo models of pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (21): 3848–64.
38. Mailloux AA, Crestani B. Licence to kill senescent cells in idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2017; 50 (2).
39. Xin LL, Jiang M, Zhang G, Gong JN. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2016; 41 (20): 3859–65.
40. Holland AE, Swigris DO. The role of pulmonary Rehabilitation and supplemental oxygen therapy in the treatment of patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 337–47.
41. Lamas DJ, Lederer DJ. Lung transplantation for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. In: *Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Clinical Guide*. New York: Springer Science, 2014; p. 363–77.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: eishmelev@mail.ru

Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики

А.А.Визель^{✉1}, И.Н.Салахова¹, И.Ю.Визель¹, А.Р.Вафина¹, Г.Р.Шакирова^{1,2}, Э.З.Кудрявцева³

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан. 420064, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 138;

³ГАУЗ «Городская клиническая больница №16». 420039, Россия, Казань, ул. Гагарина, д. 121

[✉]lordara@inbox.ru

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается заболеванием, распространенность которого в мире не снижается, а смертность растет. За последние 10 лет позиция глобальной инициативы GOLD по классификации и лечению ХОБЛ трижды менялась.

Цель работы – оценка распределения больных ХОБЛ в соответствии с разными критериями, особенностей их лечения и приверженности лечению.

Материал и методы. Были обследованы 125 больных ХОБЛ в условиях стационара – 123 (98,4%) мужчины и 2 (1,6%) женщины, средний возраст которых составлял 64,9±0,7 (8,2) года. Всем больным были проведены физикальное обследование, опрос по стандартизированным вопросам CAT и mMRC и спирография.

Результаты. По классификации GOLD 2007 г. больные распределились следующим образом: GOLD I – 6,4%, GOLD II – 29,6%, GOLD III – 43,2%, GOLD IV – 20,8%. Согласно классификации ABCD GOLD 2011 г. к типу C были отнесены 4% больных и 96% – к типу D, а при перераспределении по ABCD GOLD 2017 г. – 3,2, 11,2, 0,8 и 84,8% соответственно. Такой фактор, как госпитализация, менял распределение больных по группам ABCD. Среди опрошенных 93,6% получали бронхолитики короткого действия, 63,2% – бронхолитики длительного действия, ингаляционные стероиды с бронхолитиками длительного действия – 58,4%. Полностью комплаентными были 27,2% больных, 72,8% больных были хорошо обучены медработником правильному использованию своего ингалятора. Пациенты среди всех препаратов отдавали предпочтение бронхолитикам короткого действия и дозирующим аэрозольным ингаляторам, хотели бы пользоваться ими только по потребности. Худшим временем дня большинство пациентов назвали утро.

Заключение. Проведенное исследование отражает динамичность в диагностике и лечении ХОБЛ, смене приоритетов от клинической физиологии к анамнестическим данным. Выявлены основные направления, которые позволят улучшить качество лечения больных ХОБЛ в изученном регионе, – повышение приверженности врачей национальным клиническим рекомендациям и повышение приверженности пациентов назначениям лечащих врачей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, лечение, клинические рекомендации, терапевтическое сотрудничество.

Для цитирования: Визель А.А., Салахова И.Н., Визель И.Ю. и др. Больные хронической обструктивной болезнью легких: анализ реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 35–39. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.35-39

Original article

Patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of actual clinical practice

A.A.Vizel^{✉1}, I.N.Salakhova¹, I.Yu.Vizel¹, A.R.Vafina¹, G.R.Shakirova^{1,2}, E.Z.Kudriavtseva³

¹Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Butlerova, d. 49;

²Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan. 420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgskii trakt, d. 138;

³City Clinical Hospital №16. 420039, Russian Federation, Kazan, ul. Gagarina, d. 121

[✉]lordara@inbox.ru

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains a disease whose global prevalence is not decreasing, and mortality is increasing. Over the past 10 years, the position of the global initiative GOLD classification and treatment COPD three times changed.

The aim of the work is to assess the distribution of COPD patients according to different criteria, peculiarities of their treatment and adherence to treatment.

Material and methods. 125 patients with COPD in hospital – 123 (98.4%) men and 2 (1.6%) women with an average age of 64.9±0.7 (8.2) years were examined. All patients underwent physical examination, a survey on standardized questionnaires CAT and mMRC and spirometry.

Results. According to GOLD 2007 classification, patients were distributed as follows: GOLD I – 6.4%, GOLD II – 29.6%, GOLD III – 43.2%, GOLD IV – 20.8%. According to the ABCD GOLD 2011 classification, 4% of patients were classified as type C and 96% as type D, and 3.2, 11.2, 0.8 and 84.8%, respectively, in ABCD GOLD 2017 redistribution. Such factors as hospitalization, changed the distribution of the patients according to groups ABCD. Among the respondents 93.6% received short-acting bronchodilators, 63.2% – long-acting bronchodilators, inhalation steroids with long-acting bronchodilators – 58.4%. 27.2% of patients were completely complementary, 72.8% of patients were well trained by the medical worker to correct use of the inhaler. Patients among all drugs preferred short-acting bronchodilators and dosing aerosol inhalers, would like to use them only on demand. The worst time of the day the majority of patients called morning.

Conclusion. The study reflects the dynamism in the diagnosis and treatment of COPD, the change of priorities from clinical physiology to anamnestic data. Identified key areas that will improve the quality of treatment of patients with COPD in the studied region – the increased commitment of physicians national clinical guidelines and improving patient adherence to doctor's prescriptions.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, clinical recommendations, therapeutic cooperation.

For citation: Vizel A.A., Salakhova I.N., Vizel I.Yu. et al. Patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of actual clinical practice. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 35–39. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.35-39

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное, предотвратимое и отвечающее на терапию заболевание, которое характеризуется постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока вследствие патологии дыхательных пу-

тей и/или альвеол, вызванной обычно воздействием вредных частиц или газов. Одним из важных международных документов, обобщающих последние достижения в диагностике и лечении этого заболевания, остается глобальная инициатива по ХОБЛ – GOLD, которая в настоящее время

представлена обновленной версией 2018 г. [1]. Для России руководством для действий врачей являются национальные клинические рекомендации [2]. В Республике Татарстан сохраняется тренд увеличения заболеваемости и распространённости ХОБЛ [3]. Данная публикация отражает текущие результаты изучения оказания помощи больным ХОБЛ в Казани, начатого в 2016 г. [4]. К настоящему времени количество наблюдений удвоилось и была расширена обработка результатов.

Целью работы были оценка состояния больных ХОБЛ, обратившихся за амбулаторной или стационарной помощью в лечебно-профилактические учреждения Казани, распределение их по тяжести состояния и характеру проводимой терапии.

Материал и методы

Были обследованы больные, активно обратившиеся и/или госпитализированные в медицинские учреждения Татарстана. Исследование было активным, наблюдательным, неинтервенционным. Пациенты включались в исследование по мере их обращения. Были обследованы 125 больных ХОБЛ – 123 (98,4%) мужчины и 2 (1,6%) женщины, средний возраст которых составлял $64,9 \pm 0,7$ (8,2) года. Из них 79,2% были обследованы в стационаре, 20,8% – в поликлинике. В разработку не включали больных, имевших сопутствующую бронхиальную астму. Всем больным проводились физикальное обследование, опрос по стандартизованному вопроснику CAT и mMRC в соответствии с последней редакцией федеральных клинических рекомендаций [5], записана спирограмма в режимах спокойного дыхания и форсированного выдоха на приборе «Спиробанк» (MIR, Италия) с определением форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и емкости вдоха, измерено насыщение крови кислородом посредством пульсоксиметрии с графической регистрацией (SaO₂). В анализ были включены данные лейкоцитарной формулы, взятые из медицинской документации пациентов. Статистическая обработка материала была проведена с помощью программы SPSS-18 с расчетом частот явлений, а параметрические данные были представлены в виде средней величины, ошибки средней и стандартного отклонения – $M \pm m$ (SD).

Результаты

Среди 125 больных только 39 курили в момент обследования, 83 курили в прошлом, а 3 активно не курили, но были пассивными курильщиками и/или имели стаж работы в условиях загрязненного воздуха; 96,7% курили сигареты, 1 пациент был «вейпером» – курил электронные сигареты. У 96% пациентов стаж курения составлял 10 и более пачка-лет, 4% имели профессиональную вредность. Были вакцинированы от гриппа 32% этих больных, 12% прошли пневмококковую вакцинацию. Сопутствующие заболевания были у 80,0% больных: гипертоническая болезнь – 60,8%, ишемическая болезнь сердца – 42,4%, сердечная недостаточность – 39,2%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – 21,6%, аллергические заболевания – 9,6%, сахарный диабет – 6,4%, аденома предстательной железы – 6,4%, хроническая почечная недостаточность – 5,6%.

Индекс массы тела был в среднем $26,3 \pm 0,4$ (5,4) кг/м². В соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 1995 г. он был ниже нормы у 5,6% пациентов, был нормальным ($18,5$ – $24,99$ кг/м²) – у 42,4% и у 52,0% был выше нормы.

В соответствии с градациями GOLD редкие обострения (0–1 за последний год) были у 58 (46,4%) пациентов, а частые (2 обострения и более) – у 67 (53,6%). Только 16,8% больных не имели госпитализаций в течение последнего года; 33 (26,4%) больных попадали в стационар 3 раза и более.

Согласно вопросам, рекомендованным GOLD и национальными клиническими рекомендациями, 10 и более баллов по шкале CAT имели 119 (95,2%) больных. Средний балл шкалы CAT составил $21,7 \pm 0,6$ (6,7). Согласно шкале mMRC 2 балла и более набрали 93,5% больных, средний балл – $2,82 \pm 0,07$ (0,85). Доля больных, у которых количество баллов хотя бы по одному из этих вопросников соответствовало критерию GOLD «симптомы выражены», составила 96%.

Лейкоцитарная формула больных характеризовалась следующими показателями: палочкоядерных нейтрофилов $2,50 \pm 0,23\%$ (2,61), сегментоядерных нейтрофилов $64,49 \pm 0,71\%$ (7,89), эозинофилов $1,47 \pm 0,16\%$ (1,75), лимфоцитов $23,58 \pm 0,71\%$ (7,93), моноцитов $6,89 \pm 0,27\%$ (3,04). Доля больных с эозинофилией (5% и более) составила 6,4%.

Результаты спирометрии были следующими: ФЖЕЛ – $72,03 \pm 1,87\%$ (20,86) от должных величин – ФЖЕЛ была ниже 80% от должной у 64,8% больных; ОФВ₁ – $46,09 \pm 1,65\%$ (18,44) – ОФВ₁ был ниже 80% от должного у 94,5% больных; емкость вдоха – $75,8 \pm 1,91\%$ (21,35) – была менее 80% от должной у 57,6% больных. Насыщение крови кислородом составляло $95,6 \pm 0,27\%$ (3,01) – SaO₂ < 95% в покое была у 28%, частота сердечных сокращений – $79,94 \pm 1,12$ (12,48) в 1 мин.

Кашель был у 90,4% больных, у 73,67% отходила мокрота, у 26,4% мокрота была гнойной. Отмечали нарушения сна 60% больных ХОБЛ (75 человек), 29,6% пациентов нуждались в применении бронхолитика короткого действия (БКД) в ночное время (26,4% – ипратропий/фенотерол и 3,2% – сальбутамол).

Главной жалобой считали одышку 83,6% больных, 13,6% – кашель и только 1 больной – нарушение сна. Тем не менее 73,6% пациентов сообщили, что им бывает трудно заснуть, а 61,6% отмечали раннее, преждевременное пробуждение утром. Худшим временем дня 43,2% больных назвали утренние часы после пробуждения, 12,8% – вечер, 4% – ночь, 2,4% – день, а 37,6% не отметили различий. Лучшим временем суток больные ХОБЛ в 36,8% сочли день, но чаще всего (41,6%) они не выделяли лучшего времени в течение суток. Несмотря на это, 82,4% больных сообщили, что их дневная активность была снижена болезнью, прежде всего – утренними симптомами.

Опрос пациентов относительно их приверженности терапии показал, что согласно тесту Мориски–Грин полностью комплаентными были только 27,2% больных. При этом 61,6% больных забывали принимать препараты, 52,8% – не принимали их вовремя, 45,6% – пропускали прием препарата, если чувствовали себя хорошо, 33,6% – пропускали прием препарата, если чувствовали себя плохо после ингаляций.

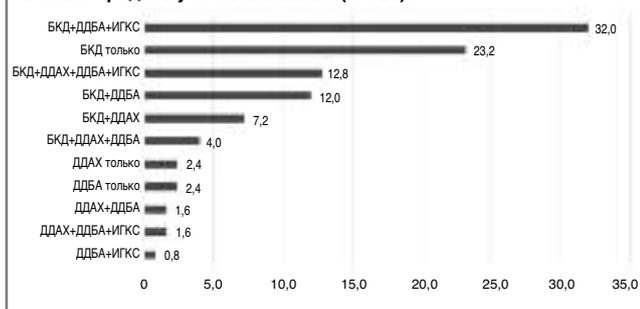
При назначении лечения 72,8% больных были обучены медработником правильному использованию своего ингалятора, врачи регулярно контролировали технику ингаляций у 9% больных, время от времени – у 28,8% и только 1 раз за все время наблюдения – у 20%.

Для каждого из пациентов были получены достоверные сведения (а не заимствованные из медицинских карт), позволяющие применить к ним 3 классификации GOLD, которые менялись в течение последних 10 лет (табл. 1). При делении больных ХОБЛ по классификациям GOLD 2011 и 2017 г. значительную роль играла частота обострений. Как фактор тяжести обострений был включен критерий «1 госпитализация в году» – тождественная или превышающая по значимости признак «2 обострения в году и более». Учитывая, что в реальной клинической практике в России госпитализация больных ХОБЛ может быть связана с социальным освидетельствованием, госпитализацией по социальным показаниям, мы провели дополнительно оценку типов ABCD только на основании частоты обострений без

Таблица 1. Распределение 125 больных ХОБЛ согласно различным классификациям GOLD и их разным трактовкам (%)

Стадии GOLD	I	II	III	IV
GOLD 2007 г.	6,4	29,6	43,2	20,8
Типы ABCD GOLD	A	B	C	D
GOLD 2011 г.	0	0	4	96
GOLD 2017 г.	3,2	11,2	0,8	84,8
Типы ABCD GOLD без учета госпитализаций	A	B	C	D
GOLD 2011 г.	4,0	19,2	0	76,8
GOLD 2017 г.	4,0	42,4	0	53,6

Распределение частоты применения ингаляционных лекарственных средств у больных ХОБЛ (n=125).



учета факторов госпитализации. При этом распределение больных по типам значительно изменилось (см. табл. 1).

Наиболее эффективными в отношении улучшения своего состояния 41,6% назвали БКД, 24,8% – комбинацию ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими β_2 -адреномиметиками – ДДБА (чаще всего будесонид/формотерол), 12,8% – только бронхолитики длительного действия (БДД), ДДБА/длительно действующие антихолинергетики (ДДАХ) – 3,2%, по 1 (0,8%) пациенту – системные ГКС и ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт. Не смогли назвать лучшее для них лекарство 20 (16%) больных. Среди торговых наименований, названных пациентами, лидировали Беродуал (36,8%) и Форадил Комби (16,8%).

На вопрос «Какое средство доставки вы предпочитаете при лечении?» 37,6% больных назвали дозированный аэрозольный ингалятор, 19,2% – дозированный порошковый ингалятор, 7,2% – небулайзер, 5,6% – Респимат, остальные не определились с предпочтениями.

Среди больных 42,4% согласились, что ингаляции 1 раз в день удобнее всего. С тем, что наиболее уверенно и комфортно они себя чувствовали при ингаляциях 2 раза в день, согласились 32,8% больных. Однако чаще всего (53,6%) больные ХОБЛ хотели бы лечиться ситуационно – т.е. применять ингалятор только при ухудшении состояния. Исходя из результатов опроса очевидно, что часть больных согласилась со всеми тремя вариантами частоты применения ингаляторов.

Далее был проведен анализ частоты применявшихся препаратов – по каждой из молекул и по лекарственным комбинациям. На момент опроса и обследований 88,8% больных постоянно получали БКД (58,4% – по льготному лекарственному обеспечению, 30,4% – покупали в аптеке), в 85,6% – это была комбинация ипратропий/фенотерол (Беродуал – 65,6%, Ипратерол – 20%). При суммации амбулаторного и стационарного этапов лечения в течение последнего года частота применения БКД составила 93,6%.

БДД получали 63,2% больных, при этом без одновременного применения ИГКС – только 16%. Формотерол ингалировали 48%, 22,4% – тиотропий, 12,8% – салметерол, 4,0% – гликопирроний, 1,6% – индакатерол и 0,8% – олодатерол. Получали эти препараты по льготным рецептам 2/3 больных и 1/3 – покупали в аптеке.

Одновременное применение 2 БДД имело место у 18,4% пациентов (одновременно с ИГКС или без ИГКС): 11,2% – тиотропий/формотерол, 3,2% – гликопирроний/индакатерол, 2,4% – тиотропий/салметерол, 0,8% – тиотропий/олодатерол и 0,8% – гликопирроний/формотерол. Только 5 (4%) больных получали двойную бронходилатацию и не получали ИГКС.

ИГКС на регулярной основе получали 58,4% больных ХОБЛ только в сочетании с бронхолитиками разных типов (47,4% – будесонид/формотерол, 12,0% – флутиказон/салметерол). Согласно торговым наименованиям чаще всего применяли Форадил Комби (31,2%), Симбикорт (14,4%), Сальмекорт (6,4%). Абсолютное большинство этих больных (52,8%) получали ИГКС/ДДБА по льготным рецептам и только 5,6% – покупали в аптеке. При суммации амбулаторного и стационарного этапов лечения частота применения ИГКС составила 65,6%. Среди 8 больных с эозинофилией периферической крови (5% и более) только 5 (62,5%) получали ИГКС, а без эозинофилии (менее 5%) – 77 (65,8%) больных.

Тройную терапию (два БДД и ИГКС) получали 18 (14,4%) больных, среди них будесонид/формотерол/тиотропий – 11,2%, флутиказон/салметерол/тиотропий – 2,4%, будесонид/формотерол/гликопирроний – 0,8%.

Чаще всего больные ХОБЛ получали ИГКС/ДДБА регулярно и по потребности – короткодействующие β_2 -агонисты. Остальные препараты применялись реже. Два пациента получали преднизолон (инвалиды, были обеспечены препаратом по льготе). Муколитики были назначены только 12% больных, антибиотики коротким курсом – 16,8%.

Частота применения сочетаний препаратов разных типов отражена на рисунке.

Было проведено сопоставление частоты применения разных препаратов и их сочетаний при делении больных по разным критериям GOLD (табл. 2–4).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что изменения в классификации ХОБЛ вносят существенные изменения в оценку эпидемиологии ХОБЛ в части распределения больных по тяжести течения. По спирометрическим критериям GOLD 2007 г. обследованная группа больных ХОБЛ была гетерогенной, при делении согласно GOLD 2011 г. доминировали больные группы D, а при пересчете по критериям 2017 г. появились больные групп A и B. Сходное перераспределение было отмечено при сопоставлении больных из Испании и США по критериям GOLD 2015 и 2017 г. – достоверное смещение больных из групп C и D в группы A и B. Критерии GOLD 2017 г. выравняли шкалу коморбидности Чарлсона во всех группах и минимизировали различия в индексе BODE между группами B и D, делая риск смерти в этих группах сходным. Каждый из ABCD-типов включал в себя больных со всеми степенями снижения ОФВ₁ согласно GOLD 2007 г. [6].

Деление ХОБЛ на типы ABCD от 2017 г. не использует спирометрию при назначении терапии, тогда как согласно инструкции, утвержденной Фармкомитетом России, пока-

Таблица 2. Частота применения разных групп препаратов при разделении больных согласно GOLD 2007 г. (n=125)

Препараты/группы	GOLD I	GOLD II	GOLD III	GOLD IV
БКД	5 (62,5%)	34 (91,9%)	52 (96,3%)	26 (100%)
ДДБА	2 (25%)	20 (54,1%)	43 (79,6%)	20 (76,9%)
ДДАХ	2 (25%)	8 (21,6%)	16 (29,6%)	7 (26,9%)
ДДБА/ДДАХ	0	4 (10,8%)	13 (24,1%)	6 (23,1%)
ИГКС	2 (25%)	20 (54,1%)	39 (72,2%)	21 (80,8%)
Тройная терапия	0	3 (8,1%)	10 (18,5%)	5 (19,2%)

Таблица 3. Частота применения разных групп препаратов при разделении больных согласно GOLD 2017 г. (без учета госпитализаций); n=125

Препараты/группы	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
БКД	4 (80%)	49 (92,5%)	0	64 (95,5%)
ДДБА	2 (40%)	30 (56,6%)	0	53 (79,1%)
ДДАХ	1 (20%)	13 (24,5%)	0	19 (28,4%)
ДДБА/ДДАХ	0	8 (15,1)	0	15 (22,4%)
ИГКС	1 (20%)	31 (58,5%)	0	50 (74,6%)
Тройная терапия	0	6 (11,3%)	0	12 (17,9%)

Таблица 4. Частота применения разных групп препаратов при разделении больных согласно GOLD 2017 (с учетом госпитализаций); n=125

Препараты/группы	Тип А	Тип В	Тип С	Тип D
БКД	4 (100%)	12 (85,7%)	1 (100%)	101 (95,3%)
ДДБА	1 (25%)	4 (28,6%)	1 (100%)	79 (74,5%)
ДДАХ	4 (100%)	5 (35,7%)	1 (100%)	27 (25,5%)
ДДБА/ДДАХ	0	2 (14,3%)	0	21 (19,8%)
ИГКС	1 (25%)	3 (21,4%)	0	78 (73,6%)
Тройная терапия	0	1 (7,1%)	0	17 (16%)

занием к назначению ИГКС при ХОБЛ является снижение $ОФВ_1 < 50\%$ от должной. При этом современная схема лечения ХОБЛ не содержит спирометрических критериев тяжести болезни даже при фенотип-ориентированной терапии, когда обострения сохраняются, несмотря на двойную бронходилатацию и применение ИГКС. Ответы на вопросы отражают субъективное восприятие пациентом своей болезни и вполне могут искажаться при наличии сопутствующих заболеваний. Отдельно факт влияния коморбидности никак не оговаривается.

Дискуссия относительно роли спирометрии имеет разные аспекты. Так, в своей работе А.Карпан, М.Томас отметили, что новое определение ХОБЛ включает симптомы как часть диагноза, и согласно этому определению мы не можем выявлять ХОБЛ, если нет симптомов. Однако мы можем выявлять ограничение потока у больных без симптомов. В частности, в Канаде применяется Canada Lung Health Test, который включает спирометрию, позволяет рано выявить обструкцию и благоприятно влияет на лечение [7].

Ключевые клинические исследования, на которых основаны принципы лечения ХОБЛ, проведены в соответствии со спирометрической классификацией тяжести заболевания, а одним из основных показателей эффективности лечения (в том числе самых современных проектов, включающих двойную бронходилатацию и тройную терапию) остается динамическая оценка $ОФВ_1$ (максимального прироста и конечных значений) [8]. Безусловно, время, практический опыт и новые контролируемые исследования в соответствии с новыми градациями GOLD дадут новую доказательную базу предложенным подходам.

Рекомендации экспертов GOLD логично сопоставлять с реальной практикой в России и, в частности, с причинами

госпитализации больных ХОБЛ. Попадание больного в стационар далеко не всегда является следствием тяжелого обострения. Наша работа показала заметное влияние фактора госпитализации на перераспределение больных по группам ABCD, что логично учесть при обновлении национальных клинических рекомендаций либо как-то прокомментировать эту позицию.

Исследование выявило существенные отличия в лечении больных ХОБЛ от национальных рекомендаций 2017 г. Монотерапия БДД без других препаратов была только у 6,4% больных (хотя общая частота их применения в комплексной терапии была высокой – 76,8%). Было отмечено применение ИГКС как при GOLD I–II (2007 г.), так и в подгруппах А и В по более поздним критериям, что не соответствует современным рекомендациям. Эта проблема не нова. Так, в исследовании LEONPOC, проведенном в Испании, анализ лечения больных ХОБЛ в соответствии с GOLD 2011 г. показал избыточное применение ИГКС в группах GOLD А и В, и отмечена необходимость приближения реальной практики к опубликованным руководствам [9].

Серьезной проблемой остается терапевтическое сотрудничество пациентов, которое было хорошим только у 27,2% больных. Большинство врачей обучали больных ХОБЛ технике ингаляций при назначении средства доставки, но последующий регулярный контроль оставался недопустимо низким – 9%. Как в GOLD последней редакции, так и в отечественных национальных клинических рекомендациях обучению правильности ингаляций и достижению комплаентности больных уделяется большое внимание [1, 5]. Работа выявила необходимость большей работы с больными.

Заключение

Проведенное исследование отражает динамичность в диагностике и лечении ХОБЛ, смене приоритетов от клинической физиологии к анамнестическим данным. Выявлены основные направления, которые позволят улучшить качество лечения больных ХОБЛ в изученном регионе, – повышение приверженности врачей национальным клиническим рекомендациям и повышение приверженности пациентов к назначениям лечащих врачей.

Литература/References

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): 2018 report. 2018. www.coldcopd.org
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014; 24 (3): 15–36. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul'monologija. 2014; 24 (3): 15–36. [in Russian]
3. Вафин А.Ю., Визель А.А., Шерпутовский В.Г. и др. Заболевания органов дыхания в Республике Татарстан: многолетний эпидемиологический анализ. Вестн. соврем. клин. медицины. 2016; 9 (1): 24–31. / Vafin A.Iu., Vizel' A.A., Sherputovskii V.G. i dr. Zabollevaniia organov dykhaniiia v Respublike Tatarstan: mnogoletnii epidemiologicheskii analiz. Vestn. sovrem. klin. meditsiny. 2016; 9 (1): 24–31. [in Russian]
4. Визель А.А., Салахова И.Н., Вафина А.Р. и др. Клиническая характеристика больных хронической обструктивной болезнью легких, находившихся в пульмонологических отделениях города Казани. Consilium Medicum. 2017; 19 (11.1. Болезни органов дыхания): 21–4. / Vizel A.A., Salakhova I.N., Vafina A.R. et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease treated in pulmonology departments in the Kazan city. Consilium Medicum. 2017; 19 (11.1. Respiratory Organs Diseases): 21–4. [in Russian]
5. Обновленный проект клинических рекомендаций. Хроническая обструктивная болезнь легких. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> дата посещения / Obnovlennii proekt klinicheskikh rekomendatsii. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh. <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> data poseshcheniia [in Russian]
6. Cabrera López C, Casanova Macario C, Marín Trigo JM et al. Comparison of the 2017 and 2015 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Reports. Impact on grouping and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197 (4): 463–9.
7. Kaplan A, Thomas M. Screening for COPD: the gap between logic and evidence. Eur Respir Rev 2017; 26 (143); pii 160113.
8. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189 (3): 250–5.
9. García García S, Carazo Fernández L, Juan García J, Naveiro Rilo JC. Chronic obstructive pulmonary disease in real life. LEONPOC study. Aten Primaria 2017; 49 (10): 603–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визель Александр Андреевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lordara@inbox.ru

Салахова Ирина Николаевна – клин. ординатор каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ

Визель Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, ассистент каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ

Вафина Аделя Рустэмовна – клин. ординатор каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ

Шакирова Гульназ Ринатовна – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ, врач-пульмонолог ГАУЗ РКБ

Кудрявцева Эльвира Зуферовна – зав. пульмонологическим отд-нием ГАУЗ ГКБ №16

Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов (обзор литературы)

А.П.Переверзев, С.К.Зырянов[✉], Е.А.Ушколова, В.В.Чельцов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[✉]sergey.k.zyryanov@gmail.com

Бронхиальная астма является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний детского возраста и чаще манифестирует в раннем детстве. Несмотря на то что на сегодняшний день сведения об эффективности и безопасности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей ограничены, имеющиеся данные позволяют рекомендовать у пациентов в возрасте 5 лет и младше поэтапный подход, подразумевающий в том числе назначение ингаляционных глюкокортикостероидов и антагонистов лейкотриеновых рецепторов. В данной статье авторами на примере будесонида и монтелукаста рассмотрены особенности фармакодинамики и фармакокинетики данных групп лекарственных средств, а также проведено сравнение эффективности и безопасности их применения в педиатрической практике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, будесонид, монтелукаст.

Для цитирования: Переверзев А.П., Зырянов С.К., Ушколова Е.А., Чельцов В.В. Терапия бронхиальной астмы у детей: ингаляционные глюкокортикостероиды vs антагонисты лейкотриеновых рецепторов (обзор литературы). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 40–44. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.40-44

Review

Therapy of bronchial asthma in children: inhaled corticosteroids vs. antagonists of leukotriene receptors (literature review)

A.P.Pereverzev, S.K.Zyryanov[✉], E.A.Ushkalova, V.V.Cheltsov

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6

[✉]sergey.k.zyryanov@gmail.com

Abstract

Bronchial asthma is one of the most common chronic diseases of childhood and more often manifests in early childhood. Despite the fact that to date, available findings about efficacy and safety of bronchial asthma pharmacotherapy in children are limited, available data allow us to recommend a step-wise approach in patients aged 5 years and younger, including administration of inhaled glucocorticosteroids and leukotriene receptor antagonists. In this article, authors discuss the pharmacodynamics and pharmacokinetics properties of these classes of drugs on the example of budesonide and montelukast, and compare the efficacy and safety of their use in pediatric practice.

Key words: bronchial asthma, children, budesonide, montelukast.

For citation: Pereverzev A.P., Zyryanov S.K., Ushkalova E.A., Cheltsov V.V. Therapy of bronchial asthma in children: inhaled corticosteroids vs. antagonists of leukotriene receptors (literature review). Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 40–44. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.40-44

Введение

Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее часто встречающихся хронических заболеваний детского возраста [1]. Данное заболевание чаще манифестирует в раннем детстве; у почти половины людей, страдающих БА, симптоматика дебютировала именно в детском возрасте, при этом раннее начало заболевания более характерно для мужчин, чем для женщин [2–5]. Атопия присутствует у большинства детей старше 3 лет с астмой, и сенсибилизация к аллергенам является одним из наиболее важных факторов риска развития БА [6].

Диагностика БА в детском возрасте может представлять определенную сложность ввиду того, что респираторные заболевания часто встречаются у данной возрастной категории пациентов, а также невозможности рутинной оценки функции их внешнего дыхания [7–9]. Для установления диагноза БА у детей в возрасте 0–5 лет помимо анализа характерной симптоматики и сбора аллергологического анамнеза можно использовать следующие манипуляции:

- диагностическое назначение β_2 -адреномиметиков (агонистов короткого действия) в режиме по требованию (уровень доказательности D). Улучшение состояния пациента на фоне проводимой терапии и ухудшение при прекращении лечения будут говорить в пользу наличия у пациента БА;
- проведение аллергологических тестов (кожные пробы, аллерген-специфические иммуноглобулин Е и др.);

- рентгенография грудной полости для исключения структурных аномалий, таких как врожденная лобарная эмфизема, сосудистое кольцо, хронических инфекций (например, туберкулез, присутствие инородного тела или др.);
- проведение спирометрии у детей младше 5 лет, как правило, представляет значительные трудности, ввиду неспособности детей произвольно управлять дыхательными движениями, поэтому данный вид исследования может быть использован у пациентов 4–5 лет только под контролем опытного специалиста и визуальной стимуляции;
- измерение уровня оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе;
- расчет индекса прогноза БА (API), основанного на Туссонском детском респираторном исследовании, который предназначен для использования у детей с 4 или более эпизодами бронхообструкции в год [10]. Показано, что у детей с положительным API в 4–10 раз больше вероятность развития БА в возрасте от 6 до 13 лет, чем у детей с отрицательным API, и 95% детей с отрицательным API не страдали от БА [10, 11].

Подбор лекарственной терапии БА у детей

Хороший контроль над БА может быть достигнут у большинства маленьких детей [12]. Обязательным условием для этого является тесное взаимодействие между врачом и семьей/опекуном ребенка, при этом фармакотера-

пия составляет лишь один из компонентов мероприятий по контролю симптомов БА у маленьких детей. Другими ключевыми компонентами являются образование, обученные навыкам обращения с ингаляторами, приверженность лечению и нефармакологические методы.

Несмотря на то что на сегодняшний день сведения об эффективности и безопасности лекарственной терапии БА у детей ограничены, имеющиеся данные позволяют рекомендовать у пациентов в возрасте 5 лет и младше поэтапный подход, подразумевающий назначение β_2 -адреномиметиков в режиме «по требованию» на первом этапе. Препараты контроля (предпочтительно назначение ингаляционных глюкокортикостероидов – ИГКС в малых дозах, уровень доказательности А [13–15], или антагонистов лейкотриеновых рецепторов – АнЛР) + β_2 -адреномиметики в режиме «по требованию» – на втором этапе. Удвоение дозы ИГКС (уровень доказательности С) или добавление АнЛР к ИГКС в малых дозах (уровень доказательности D) в случае недостаточной эффективности терапии в течение 3 мес ИГКС в малых дозах – на третьем этапе. На четвертом этапе необходимо обязательно обратиться за консультацией к эксперту с целью выявления потенциальных осложнений фармакотерапии и определения тактики лечения, например дальнейшее увеличение дозы ИГКС и рассмотрение вопроса о необходимости увеличения кратности их применения в течение нескольких недель (уровень доказательности D), добавление АнЛР, теофиллина или орального кортикостероида в малой дозе в течение нескольких недель (уровень доказательности D), добавление еще одного ИГКС в интермиттирующем режиме в дополнение к уже используемому на постоянной основе (уровень доказательности D) [10].

Так почему же ИГКС являются препаратами 1-й линии терапии БА у детей в возрасте 5 лет и младше?

В Кохрановском анализе безопасности и эффективности монотерапии антилейкотриеновыми средствами и ИГКС у детей (19 исследований) и взрослых с БА, выполненном на основании 65 клинических исследований, были получены следующие результаты:

- всего проанализированы данные 10 005 взрослых и 3333 детей;
- в анализ вошли исследования безопасности и эффективности применения АнЛР и ИГКС при БА легкой и средней степени тяжести;
- продолжительность исследований, вошедших в анализ, – от 4 до 52 нед;
- у пациентов, принимавших АнЛР, риск развития обострений БА, требовавших системного применения ГКС, был на 65% выше, чем в группе лиц, получавших ИГКС (n=6077 испытуемых; отношение рисков – ОР 1,65, 95% доверительный интервал – ДИ 1,36–2,00);
- на каждые 28 (95% ДИ 15–82) пациентов, получавших АнЛР вместо ИГКС, был 1 дополнительный пациент с приступом БА, для купирования которого было необходимо назначение ГКС системно;
- значительные различия между группами, свидетельствующие в пользу ИГКС, отмечались в большинстве вторичных точек, включая число пациентов по крайней мере с 1 приступом, потребовавшим обращения в лечебно-профилактическое учреждение для купирования (n=2715 испытуемых; ОР 3,33; 95% ДИ 1,02–10,94), изменения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁ (n=7128 испытуемых, параметры функции легких, симптомы БА, частота ночных пробуждений, частота использования препаратов скорой помощи, количество дней без симптоматики, качество жизни, субъективная оценка эффективности лечения пациентом и лицами, осуществляющими уход за ним);
- терапия АнЛР была ассоциирована с повышенным риском отмены, ввиду невозможности достичь удовлетвори-

тельного контроля симптоматики (n=7669 пациентов; ОР 2,56; 95% ДИ 2,01–3,27);

- на каждого 31 пациента, получавшего терапию АнЛР вместо ИГКС, наблюдался 1 дополнительный случай отмены, по причине невозможности достичь адекватного контроля заболевания;
- риск развития нежелательных реакций различался незначительно [22].

Рассмотрим фармакодинамические и фармакокинетические особенности ИГКС на примере одного из наиболее популярных и эффективных у данной категории пациентов препаратов – будесонида и сравним его с АнЛР – монтелукастом, чья эффективность у детей с БА также была показана в клинических исследованиях.

Будесонид является ИГКС с выраженным местным противовоспалительным действием. Препарат обладает аффинностью к глюкокортикоидным рецепторам, в 15 раз превышающей таковую у преднизолона, при этом точный механизм действия при лечении БА до конца не ясен, однако ингибирование синтеза и высвобождения медиаторов воспаления и цитокиноопосредованного иммунного ответа (например, лейкотриенов, простагландинов, гистамина), видимо, является ключевым звеном эффективности. Вследствие противовоспалительного действия у пациентов с БА снижается выраженность обструкции дыхательных путей во время раннего и позднего аллергического ответа. В рекомендованных дозах препарат оказывает значительно меньшее влияние на надпочечниковую функцию по сравнению с преднизолоном [16].

Будесонид в форме суспензии для ингаляций показал большую эффективность контроля над БА у маленьких детей с персистирующей БА, чем кромогликат натрия, введенный через небулайзер. Ингаляции будесонида в форме суспензии значительно уменьшали количество случаев обострения БА и необходимость применения системных ГКС у детей дошкольного возраста с тяжелой персистирующей БА. У детей с острой БА препарат имел сходную или несколько превосходящую эффективность в сравнении с преднизолоном, принятым внутрь. У детей с ложным крупом однократная доза будесонида через небулайзер в дозе 2–4 мг была более эффективна, чем плацебо, и имела эффективность сопоставимую с пероральным приемом дексаметазона в дозе 0,6 мг/кг или ингаляционным введением L-эпинефрина (адреналина) в дозе 4 мг для облегчения симптомов ложного крупа и предотвращения или сокращения продолжительности госпитализации [17].

Будесонид в форме суспензии для ингаляций используется как для профилактики, так и в период обострений БА, в том числе тяжелой степени. Детям данный препарат может быть назначен с 6 мес и старше в дозе 0,25–0,5 мг/сут, и при необходимости она может быть увеличена до 1 мг/сут [16].

Монтелукаст – АнЛР, обладающий высоким сродством и избирательностью в отношении лейкотриеновых CysLT₁-рецепторов, которые коррелируют с патофизиологией БА. Блокада данных рецепторов способствует расширению бронхов, снижению секреции слизи и другим опосредованным эффектам. Эффективность монтелукаста для приема внутрь в отношении лечения острых приступов БА, в отличие от будесонида, не установлена, поэтому данный препарат не рекомендуется назначать для лечения острых приступов БА, и пациенты должны всегда иметь при себе препараты скорой помощи, например β_2 -адреномиметики короткого действия [16].

По данным В.Кнопф и соавт., регулярное применение монтелукаста в форме жевательных таблеток 1 раз в сутки у детей с персистирующей БА в возрасте 2–5 лет может способствовать умеренному уменьшению выраженности симптомов заболевания и уменьшать потребность в приеме ГКС внутрь по сравнению с плацебо [18].

Активное вещество	Будесонид [28]	Монтелукаст [16]
Лекарственная форма	Суспензия для ингаляций, дозированная	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой; таблетки жевательные
Путь введения	Ингаляционно	Перорально
Объем распределения	3 л/кг	8–11 л
Биодоступность	38% от принятой дозы	73%
Метаболизм	Метаболизируется в печени с участием фермента CYP3A4 и образованием метаболитов со слабой глюкокортикостероидной активностью (более 1% активности будесонида)	Метаболизируется в печени с участием ферментов CYP3A4, CYP 2C, CYP2C9
Период полувыведения	2,0–3,6 ч (при внутривенном введении)	2,7–5,5 ч
Путь выведения	Метаболиты выводятся в неизменном виде или в конъюгированной форме с мочой	Выводится преимущественно (86%) с калом и менее 0,2% – с мочой

ИГКС	Растворимость в воде, мкг/мл	Время растворения (в бронхиальном секрете in vitro)
Будесонид	16	6 мин
Беклометазона дипропионат	Менее 0,1	Более 5 ч
Флутиказона пропионат	Менее 0,1	Более 8 ч
Мометазон	Менее 0,1	Не определено

Монтелукаст применяется у детей с 2 лет, обычно в дозе 4–5 мг/сут [16].

Основные фармакокинетические параметры будесонида и монтелукаста представлены в табл. 1.

По своим фармакокинетическим особенностям будесонид в форме суспензии для ингаляций превосходит другие ИГКС по растворимости в воде (табл. 2), быстрее абсорбируется с поверхности бронхов (уже через 6 мин), что может обуславливать более быстрое время наступления эффекта [21].

Следует также отметить, что будесонид, в отличие от монтелукаста, может быть назначен с 6 мес, а применение лекарственных форм для приема внутрь может представлять определенную сложность, так как дети не всегда могут проглотить таблетку.

Таким образом, применение будесонида имеет целый ряд преимуществ и перед монтелукастом, и перед другими ИГКС, что делает его оптимальным выбором для терапии пациентов с БА.

Сравнительная эффективность будесонида и монтелукаста у педиатрических пациентов с БА

В сравнительном исследовании эффективности монтелукаста и будесонида как препаратов 1-й линии превентивной терапии детей в возрасте 2–18 лет с умеренной персистирующей формой БА пациенты были разделены на 2 группы по 60 человек в зависимости от проводимой терапии (ингаляционный будесонид 400 мкг/сут или монтелукаст внутрь в дозе 4 мг пациентам в возрасте младше 5 лет и 5 мг пациентам в возрасте старше 5 лет). Авторами оценивались пиковая скорость выдоха, ОФВ₁/жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – индекс Тиффно, выраженность дневной и ночной симптоматики, частота обострений заболевания и необходимость коррекции фармакотерапии.

В обеих группах по всем оцениваемым параметрам наблюдалась положительная динамика, однако лучшие результаты контроля симптоматики в дневное время (ДИ 95%, $p=0,002$), более высокий ОФВ₁/ЖЕЛ – индекс Тиффно (ДИ 95%, $p=0,029$) и меньшая частота обострений наблюдались в группе будесонида [19].

В другом сравнительном исследовании будесонида в форме суспензии для ингаляций и монтелукаста для приема внутрь, проведенном с участием 202 педиатрических

пациентов (105 – в группе будесонида, 97 – в группе монтелукаста) в возрасте 2–4 года с умеренной персистирующей формой БА, показана сопоставимая эффективность в достижении первичных конечных точек (время до назначения первого дополнительного препарата для купирования обострений в течение 52 нед), однако во многих вторичных конечных точках результаты были значительно лучше в группе пациентов, получавших будесонид [20].

Так, процент пациентов, которым потребовалось назначение ГКС внутрь в течение 52 нед терапии, составил 21,9% для будесонида и 37,1% для монтелукаста ($p=0,022$); частота (число/пациентов/лет) случаев назначения дополнительных лекарственных средств для контроля – 1,35 для будесонида против 2,30 для монтелукаста ($p=0,003$); частота назначения дополнительно ГКС внутрь – 0,44 для будесонида против 0,88 для монтелукаста ($p=0,008$). Приемлемый уровень безопасности наблюдался в обеих группах [20].

Данные, подтверждающие превосходство будесонида над монтелукастом, были получены и при сравнении этих препаратов у пациентов в возрасте 2–8 лет. В исследовании приняли участие 395 педиатрических пациентов из 55 центров в США. Приблизительно 12% испытуемых принимали ИГКС ранее. Субъекты были случайным образом разделены на 2 группы, получавшие 0,5 мг будесонида или 4–5 мг монтелукаста в сутки, и наблюдались в течение 52 нед. Пациенты со средней степенью тяжести БА дополнительно получали 0,5 мг будесонида утром в обеих группах. В случае БА тяжелого течения пациентам назначался 3 или 10-дневный стандартный курс системных ГКС. Первичной конечной точкой был анализ данных всех рандомизированных пациентов, в котором оценивалось время до назначения первого дополнительного препарата для купирования обострений вследствие прогрессирования заболевания за 52 нед. Вторичные конечные точки включали в себя время до назначения дополнительного препарата и частоту обострений средней тяжести и тяжелых. Также оценивались динамика изменения симптоматики, пиковая скорость выдоха и другие показатели функции внешнего дыхания, частота применения препаратов скорой помощи [15].

Проведение статистического анализа полученных результатов методом Каплана–Мейера показало отсутствие значимых различий в обеих группах по первичным конеч-

ным точкам ($p=0,3$), однако время до начала терапии дополнительным препаратом для купирования обострений в течение 12 нед было больше в группе будесонида, но не монтелукаста ($p=0,05$). Число пациентов, которым потребовалась коррекция терапии в связи с недостаточным контролем заболевания в течение 12 нед, составило 29,1% в группе будесонида против 38,6% в группе монтелукаста; через 26 нед – 41,3% против 48,2% и 52% против 56,9% соответственно [15].

У пациентов, получавших будесонид, через 12 нед лечения отмечались лучшие показатели пиковой скорости выдоха и другие показатели функции внешнего дыхания по сравнению с группой монтелукаста ($p=0,005-0,007$). Количество приступов БА средней и тяжелой степени на 1 пациента в год составило 1,23 для будесонида и 1,63 для монтелукаста ($p=0,034$). Дети, получавшие будесонид 0,5 мг/сут, имели на 24,5% меньше умеренных и тяжелых обострений БА по сравнению с терапией монтелукастом [15].

Также в Кохрановском анализе 2012 г. было показано, что по сравнению с пациентами, принимающими ИГКС, у пациентов, принимающих АнЛР, риск госпитализации по причине обострений был в 3,3 раза выше. Пациенты, принимающие АнЛР, в 2,5 раза чаще выходили из исследования по причине плохого контроля [22].

Таким образом, результаты клинических исследований демонстрируют превосходство ИГКС над АнЛР по эффективности контроля симптомов БА у детей. Среди группы ИГКС можно выделить препарат будесонид (оригинальный препарат – Пульмикорт®), который обладает наиболее оптимальной эффективностью и фармакокинетическими параметрами как для профилактики, так и в период обострений БА, в том числе тяжелой степени, и имеет превосходство над АнЛР, такими как монтелукаст.

Безопасность будесонида и монтелукаста

ИГКС в первые 1–2 года применения у детей могут замедлять процесс их роста, однако данный эффект не прогрессирует со временем и не кумулируется. Так, в одном из исследований отсроченных эффектов ГКС было выявлено, что разница во взрослом состоянии составляет всего 0,7% [23, 24]. В то же время наличие БА у детей само по себе может негативно сказываться на росте [25], что является одним из пунктов, объясняющих положительное отношение риск/польза терапии педиатрических пациентов ИГКС. Согласно инструкции по применению оригинального будесонида, Пульмикорт® суспензия разрешена к применению с 6-месячного возраста, что говорит о высоком профиле безопасности препарата [28].

Местное применение ИГКС в целом и будесонида в частности может приводить к развитию кандидоза вследствие иммуносупрессивного действия. Для профилактики данной нежелательной реакции пациентам после применения препарата следует тщательно прополоскать рот водой.

АнЛР (монтелукаст) могут стать причиной развития следующих нежелательных реакций у детей:

- со стороны психической сферы: беспокойство (тревога), агрессивное поведение, гиперактивность, раздражительность, нарушения сна, бессонница, галлюцинации, утомляемость и др. [16, 26];
- со стороны мочеполовой системы и почек: энурез [16];
- со стороны желудочно-кишечного тракта: гепатотоксическое действие [27].

В нескольких клинических исследованиях и в ряде пострегистрационных публикаций сообщалось о случаях побочных нейropsychических реакций на фоне применения АнЛР, в том числе монтелукаста [29–34], из-за чего в

2008 г. американское Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов потребовало внести соответствующее предупреждение в инструкцию по медицинскому применению препарата.

Среди детей, которым впервые в жизни был назначен монтелукаст, частота нежелательных нейропсихических реакций, по сообщениям родителей, составила 24%. Частота реакций, потребовавших отмены препарата, составила 12% (для случаев, где связь с приемом препарата оценивалась экспертами как вероятная). Среди клинических проявлений преобладали раздражительность, агрессивность и нарушения сна. В дополнительном когортном исследовании частота нейропсихических реакций на фоне монтелукаста оказалась в 12 раз выше, чем на фоне ИГКС [35].

Заключение

Таким образом, ИГКС, такие как будесонид (Пульмикорт®), являются препаратами 1-й линии терапии педиатрических пациентов с БА и имеют преимущества перед альтернативными средствами, такими как АНЛР (монтелукаст).

Литература/References

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
- Simpson CR, Sheikh A. Trends in the epidemiology of asthma in England: a national study of 333,294 patients. *J R Soc Med* 2010; 103: 98–106.
- Bisgaard H, Szeffler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 723–8.
- Kuehni CE, Strippoli MP, Low N et al. Wheeze and asthma prevalence and related health-service use in white and south Asian pre-schoolchildren in the United Kingdom. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1738–46.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–8.
- Sly PD, Boner AL, Bjorksten B et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 2008; 372: 1100–6.
- Doherty G, Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007; 251: 20, 2–5.
- Pedersen S. Preschool asthma – not so easy to diagnose. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 4–6.
- Brand PL, Caudri D, Eber E et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014; 43: 1172–7.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2017. 06.02.2018. URL: www.ginasthma.org
- Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403–6.
- Bisgaard H, Allen D, Milanowski J et al. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113: e87–94.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985–97.
- Nielsen KG, Bisgaard H. The effect of inhaled budesonide on symptoms, lung function, and cold air and methacholine responsiveness in 2- to 5-year-old asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1500–6.
- Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T et al. Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1043–50.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сингуляр®. Государственный реестр лекарственных средств. 06.02.2018 URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a148e32c-aedc-4936-b984-aa7ea5c111b0&t=76f1a765-1364-4dfc-9cf4-eb086c51378e / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сингуляр®. Государственный реестр лекарственных средств. 06.02.2018 URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a148e32c-aedc-4936-b984-aa7ea5c111b0&t=76f1a765-1364-4dfc-9cf4-eb086c51378e [in Russian]
- Hvizdos KM, Jarvis B. Budesonide inhalation suspension: a review of its use in infants, children and adults with inflammatory respiratory disorders. *Drugs* 2000; 60 (5): 1141–78.
- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 2001; 108: E48.
- Shah MB, Gohil J, Khapekar S, Dave J. Montelukast versus budesonide as a first line preventive therapy in mild persistent asthma in 2 to 18 y. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (7): 655–9.
- Szeffler SJ, Carlsson LG, Uryniak T, Baker JW. Budesonide inhalation suspension versus montelukast in children aged 2 to 4 years with mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (1): 58–64.
- Edsbäcker S, Wollmer P, Selroos O et al. Do airway clearance mechanisms influence the local and systemic effects of inhaled corticosteroids? *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 247–2582.
- Bhupendrasinh F Chauhan, Francine M Ducharme. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane library* 06.02.2018 URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002314.pub3/full>
- Loke YK, Blanco P, Thavarajah M, Wilson AM. Impact of inhaled corticosteroids on growth in children with asthma: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10.
- Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904–12.
- Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 521–35.
- Wallerstedt SM, Brunlöf G, Sundström A, Eriksson AL. Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18 (9): 858–64.
- Calapai G, Casciaro M, Miroddi M et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. *Pharmacology* 2014; 94 (1–2): 60–70.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт® (суспензия для ингаляций дозированная 0,25 и 0,5 мг/мл) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N013826/01 от 14.09.2007, дата переоформления 24.11.2016. / Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Пульмикорт® (суспензия для ингаляций дозированная 0,25 и 0,5 мг/мл) с учетом изменений №1, 2, 3. Регистрационное удостоверение П N013826/01 от 14.09.2007, дата переоформления 24.11.2016. [in Russian]
- Philip G et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 699–706.
- Philip G et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 691–6.
- Kelsay K. Assessing risk: data from montelukast clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 697–8.
- Marchand MS et al. Troubles psychiatriques associés au montélukast: données de la base nationale de pharmacovigilance. [Psychiatric disorders associated with montelukast: data from the National Pharmacovigilance Database]. *Arch Pediatr* 2013; 20: 269–73.
- Aldea Perona A et al. Psychiatric disorders and montelukast in children: a disproportionality analysis of the VigiBase®. *Drug Saf* 2016; 39: 69–78.
- Bygdell M et al. Psychiatric adverse drug reactions reported during a 10-year period in the Swedish pediatric population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 79–86.
- Benard B et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice. *Eur Respir J* 2017; 50 (2): 1700148.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Переверзев Антон Павлович – канд. мед. наук, доц. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН
Зырянов Сергей Кенсаринич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com
Ушкалова Елена Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН
Чельцов Виктор Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. общей и клин. фармакологии ФГАОУ ВО РУДН

Полиморфизм генов *SOCS5* и *EGFR* при бронхиальной астме

А.Б.Аверьянов[✉], И.И.Черкашина, С.Ю.Никулина, В.А.Шестовицкий

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

[✉]Averyanov_a007@mail.ru

В представленной статье отражен научный обзор литературных данных за последние 20 лет, касающихся гена – супрессора цитокиновых сигналов (*SOCS5*) и гена рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), на основе материалов баз данных OMIM, PubMed. Были проанализированы механизмы действия генов *SOCS5* и *EGFR*, их структура и функционирование белков, кодируемых этими генами. Также отражены данные опубликованных исследований, которые свидетельствуют о роли генов *SOCS5* и *EGFR* в развитии патологии органов дыхания и других систем органов. На примере ряда исследований продемонстрирована ассоциация данных генов с влиянием на развитие бронхиальной астмы.

Ключевые слова: ген, *SOCS5*, *EGFR*, однонуклеотидный полиморфизм, мультифакториальное заболевание, бронхиальная астма.

Для цитирования: Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Шестовицкий В.А. Полиморфизм генов *SOCS5* и *EGFR* при бронхиальной астме. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 45–47. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.45-47

Review

Polymorphism of genes *SOCS5* and *EGFR* with bronchial asthma

A.B.Averyanov[✉], I.I.Chercashina, S.Yu.Nikulina, V.A.Shestovitskiy

Prof. V.F.Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

[✉]Averyanov_a007@mail.ru

Abstract

The article presents the scientific literature review of the previous 20 years about gene – suppressor of cytokine signaling *SOCS5* and gene of epidermal growth factor receptor *EGFR* adapted from data pool of OMIM, PubMed. Were analysed the mechanisms of the gene *SOCS5* and gene *EGFR*, structure and functioning of proteins encoded by these genes. The results of published studies have confirmed the role of *SOCS5* gene and *EGFR* in the pathology of the lungs and other system of organs. For example, some studies have shown association of these genes with the development of asthma.

Key words: gene, *SOCS5*, *EGFR*, SNP, multifactorial disease, bronchial asthma.

For citation: Averyanov A.B., Chercashina I.I., Nikulina S.Yu., Shestovitskiy V.A. Polymorphism of genes *SOCS5* and *EGFR* with bronchial asthma. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 45–47. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.45-47

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией, в основе развития которой лежит сложный механизм взаимодействия большого количества генов и факторов окружающей среды [1, 2].

Несмотря на то что в последние годы имелись большие успехи в терапии и диагностике БА, данная нозология по-прежнему входит в ранг важной медицинской и социальной проблемы. Актуальность проблемы обусловлена также тем, что БА очень часто является причиной инвалидизации и смертности населения [3]. По имеющимся данным зарубежных [1, 3] и отечественных авторов [4, 5] подтверждается высокая распространенность БА как в России, так и за границей. За последние годы протестировано более чем 500 генов, которые показывают связь с данным заболеванием, и для более чем 100 из них показана ассоциация с БА, на основании чего можно сказать, что данные гены являются генами предрасположенности к ней [1, 6].

По одной из классификаций генов БА все гены предрасположенности можно условно поделить на 4 группы: гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2); гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены иммунитета слизистых оболочек [7].

Чаще всего развитие БА ассоциируется с изменениями в системе адаптивного и врожденного иммунного ответа по типу дифференцировки нативных CD4-лимфоцитов-хелперов в Th2-лимфоциты с дальнейшей иммуноглобулин Е-

сенсibilизацией и формированием аллергического воспаления в дыхательных путях [8].

На сегодняшний день подробно изучено большое количество генов Th2-профиля иммунного ответа, которые влияют на развитие аллергической БА. Например, гены: IFNG, CCR2, TGF- β_1 , IL4, IL4RA, STAT6, GATA3, TBX21, STAT2, STAT4 [1, 9–12]. Исследований, показывающих взаимосвязь БА с генами Th1-профиля, являющегося антагонистом Th2-иммунитета и тесно связанного с иммунным ответом на бактериальную инфекцию, имеется мало [2]. Однако в последнее время в научных публикациях появляется все больше информации о роли бактериальной флоры, которая колонизирует дыхательные пути и влияет не только на развитие БА, но и на тяжесть ее течения [13, 14]. Из изложенного следует, что изучение генов, которые ответственны за Th1-профиль иммунного ответа в отношении развития БА, весьма актуально.

Одна из главных ролей в определении типа иммунного ответа отводится развитию Th1-хелперов, секретирующих различные цитокины [15]. Последующее развитие Th1-хелперов, а также их дифференцировку определяют синтезируемые Th1- и Th2-клетками цитокины, которые участвуют в начальной стадии активации при помощи Т-клеточного рецептора. Интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон и фактор некроза опухоли продуцируются Th1-клетками, также они стимулируют эффекторные клеточные реакции для устранения внутриклеточных патогенов. ИЛ-4, 5, 6, 10 и 13 продуцируются Th2-клетками, а также оказывают влияние на увеличение гуморальных и иммунных реакций против нематод и паразитов. За стимуляцию иммунного ответа посредством

тучных клеток и эозинофилов и ускорение аллергических реакций отвечают ИЛ-4 и ИЛ-5. Синтезируемый дендритными клетками и активированными макрофагами ИЛ-12 отвечает за развитие Th1-клеток, в то время как ИЛ-4 является основным цитокином для развития Th2-клеток. Посредством выработки интерферона и ИЛ-4 Th1- и Th2-клетками происходит взаимное ингибирование, которое проявляется подавлением дифференцировки и активности соответствующих популяций Th-клеток [15–20]. JAKUS-киназа (JAK)/сигнальный белок и активатор транскрипции (STAT)-сигнальный путь – одни из главных механизмов, с помощью которых рецепторы цитокинов преобразовывают внутриклеточные сигналы. STAT4 и STAT6 активируются ИЛ-12 и ИЛ-4 [19]. ИЛ-4-опосредованная активация STAT6 влияет на экспрессию факторов транскрипции GATA-3 (GATA-связывающего протеина 3), которые приводят к увеличению синтеза Th2-опосредованных цитокинов [21, 22]. В ряде исследований показано, как активация STAT6 после стимуляции ИЛ-4 селективно повреждала Th1-клетки [23, 24], что свидетельствует о роли IL4R-опосредованной сигнализации в фазу первоначальной активации и что оказывает сильное влияние на дифференцировку пути Th-клеток.

EGFR (ген рецептора эпидермального фактора роста) располагается в локусе 11.2 (7p11.2) на коротком плече хромосомы 7. Протеин, который кодируется данным геном, является трансмембранным гликопротеином, который относится к надсемейству протеинкиназы. Данный протеин представляет собой рецептор для членов семьи эпидермального фактора роста (EGF). EGFR является белком, расположенным на поверхности клетки, связывающим EGF. Активирование EGFR происходит при связывании с его специфическими лигандами, которые затем переходят из неактивной формы в активную, что в последующем вызывает аутофосфорилирование тирозина в C-концевом домене и активацию последующих каскадов сигнальной трансдукции, ведущей к синтезу ДНК и пролиферации клеток [25–27].

В последние десятилетия показана важная роль EGF и его рецептора EGFR в канцерогенезе органов дыхания и других систем органов, продемонстрирована решающая роль EGFR в агрессивном росте опухолей [28–34]. В последние несколько лет опубликованы научные работы, демонстрирующие механизм действия EGFR при разных нозологиях [28–36].

Есть исследование, проведенное в Китае, показывающее ассоциацию ревматоидного артрита (РА) с однонуклеотидным полиморфизмом (ОНП) гена *EGFR* и повышенным уровнем сывороточного белка EGFR, что свидетельствует о важности дальнейшего исследования EGFR как терапевтической мишени при РА [36].

Развитие ряда интерстициальных заболеваний легких, по данным некоторых исследований, ассоциировано с ОНП гена *EGFR* [35].

Ингибиторы, предназначенные для EGF, разрабатываются к применению в лечении раковых заболеваний, по данным зарубежных исследователей [28, 32].

Все чаще стала обсуждаться вероятная роль гена *EGFR* в предрасположенности к БА. Показана ассоциация связи гена *EGFR* с ремоделированием и гиперреактивностью дыхательных путей [37] и бронхолегочной системы при повышенной концентрации EGFR у мышей с БА [38].

SOCS5 – ген – супрессор цитокиновых сигналов, располагается в локусе 21 (2p21) на коротком плече хромосомы 2. Белок SOCS, который кодируется этим геном, содержит SOCSBOX-домен и SH2-домен. Данный белок относится к семейству супрессоров цитокиновых сигналов (SOCS), известных как белковое семейство STAT-индуцированных STAT-ингибиторов (SSI). Члены данного семейства SOCS известны как цитокининдуцируемые негативные регуляторы передачи сигналов цитокинов [39–42]. Специфическая функция данного белка не изучена до конца, но имеются

данные, что молекула SOCS5 взаимодействует с цитоплазматическим участком α -цепи рецептора ИЛ-4, кодируемого геном *IL4RA*, что препятствует развитию Th2-иммунного ответа, повреждая ИЛ-4-зависимый Jak-STAT-каскад, который ответствен за Th2-иммунный ответ [15].

Немногочисленные данные литературы показывают риск заболевания БА с ассоциацией с ОНП гена SOCS5. Исследование ОНП гена SOCS5 у жителей Томской области, различимых по наличию аллергического заболевания (БА) и описторхоза, показало взаимодействие, которое было основано на статистически значимой связи между геном SOCS5 и атопической БА у пациентов, не пораженных *Opisthorchis felineus*, однако ассоциаций у пациентов, зараженных гельминтами, не было выявлено [43]. Это подтверждает важную роль гельминтной инвазии в качестве экологического фактора, который влияет на связь между генетическими факторами и атопической БА. *O. felineus*, в частности, уменьшает риск атопической БА, которая связана с полиморфизмом гена SOCS5 [43]. ОНП rs6737848 гена SOCS5 был достоверно связан с астмой в аддитивной модели ($p=0,05$, отношение шансов – ОШ 0,338, 95% доверительный интервал – ДИ 0,158–0,723) и в доминирующей модели ($p=0,02$, ОШ 0,284, ДИ 0,126–0,638). Но не обнаруживалось связи с общим уровнем иммуноглобулина E [2].

Также показана защитная роль ОНП гена SOCS5 в отношении развития опухолей. По данным некоторых исследований, ген SOCS5 подавляет опухолевый рост посредством негативного регулирования JAK/STAT и EGF-сигнализации. Разные домены в SOCS5 могут способствовать EGF-сигнализации и регуляции цитокинов [44, 45]. Последующее изучение данного вопроса может повлиять на понимание, как SOCS5 и SOCS6 участвуют в регуляции экспрессии в разных раковых клетках. В то же время уже бытует мнение, что для диагностики рака могут быть применены оба эти фактора [46].

Отрицательное регулирование Th2-опосредованного ответа на доминант-негативные SOCS3 и SOCS5 может являться мишенью для терапевтического вмешательства при аллергическом конъюнктивите, что было показано в модели на животных [47].

В исследовании на популяции жителей Ирана было показано, что потеря баланса между разными семействами белков SOCS иногда способствует развитию рассеянного склероза [48].

По данным ряда генетических исследований, уже внедряются в клиническую практику генно-терапевтические подходы к терапии БА и других аллергических заболеваний. Доказано, что результаты генетических исследований могут быть применены для проведения индивидуальной терапии.

Все больше накопленных данных свидетельствует о важной роли белков SOCS в регулировании дополнительных сигнальных путей, в том числе рецепторных тирозинкиназ. Экспрессия SOCS5 и его ближайшего гомолога SOCS4 усилилась после терапии EGF, что схоже с механизмом обратной связи. В то же время экспрессия SOCS5 влияет на ощущаемое снижение экспрессии уровня EGFR [49].

На фоне всего описанного можно заключить, что гены SOCS5 и *EGFR* взаимосвязаны между собой и играют важную роль в функционировании разных систем организма. По литературным данным подтверждается их влияние на функцию системы органов дыхания, на основании чего можно предположить кандидатную роль данных генов на развитие БА. Вклад данных генов, даже ввиду имеющихся литературных данных о их влиянии на систему органов дыхания, на риск развития БА изучен недостаточно. Нет исследований ассоциации данных генов с БА в восточно-сибирской популяции, в частности у жителей Красноярска. На основе этого дальнейшие исследования, направленные на изучение влияния генов SOCS5 и *EGFR* на развитие БА, являются актуальными.

Литература/References

- March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. *Discovery Medicine* 2011; 56 (11): 35–45.
- Салтыкова И.В., Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю. и др. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой. *Вестн. Рос. академии медицинских наук*. 2013; 7: 53–6. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.713 / Saltykova I.V., Freidin M.B., Bragina E.Yu. et al. Assotsiatsiia polimorfizma rs6737848 gena SOCS5 s bronkhial'noi astmoi. *Vestn. Ros. akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 7: 53–6. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.713 [in Russian]
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 [Accessed 2016]. Available on [www.ginasthma.org].
- Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 2003. / Chuchalin A.G. Bronkhial'naia astma. M.: Meditsina, 2003. [in Russian]
- Чучалин А.Г., Илькович М.М. Справочник по пульмонологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Chuchalin A.G., Il'kovich M.M. Spravochnik po pul'monologii. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
- Фрейдлин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н., Бердникова Н.Г. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010; с. 78–104. / Freidin M.B., Ogorodova L.M., Tsoi A.N., Berdnikova N.G. Genetikabronkhial'noi astmy. *Genetika bronkhologochnykh zabolevanii*. M.: Atmosfera, 2010; s. 78–104. [in Russian].
- Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology* 2008; 8 (3): 169–82. DOI: 10.1038/nri2257
- Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Генетические аспекты формирования эффективности и безопасности фармакотерапии и атопической бронхиальной астмы у детей. *Фарматека*. 2016; 14: 14–9. / Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Geneticheskie aspekty formirovaniia effektivnosti i bezopasnosti farmakoterapii atopicheskoi bronkhial'noi astmy u detei. *Farmateka*. 2016; 14: 14–9. [in Russian]
- Разводовская А.В., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. и др. Изучение ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1800470 гена трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-β₁) с риском развития бронхиальной астмы. *Сиб. мед. обозрение*. 2014; 2: 17–22. DOI: 10.20333/25000136-2014-2-17-22. / Razvodovskaia A.V., Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu. et al. Izuchenie assotsiatsii odnonukleotidnogo polimorfizma rs1800470 gena transformiruiushchego faktora rosta beta 1 (TGF-β₁) s riskom razvitiia bronkhial'noi astmy. *Sib. med. obozrenie*. 2014; 2: 17–22. DOI: 10.20333/25000136-2014-2-17-22. [in Russian]
- Черкашина И.И., Никулина С.Ю., Максимов В.Н. и др. Особенности полиморфизма гена хемокинного рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Сиб. мед. обозрение*. 2013; 2: 19–23. / Cherkashina I.I., Nikulina S.Yu., Maksimov V.N. et al. Osobennosti polimorfizma gena khemokinovogo retseptora CCR2 u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. *Sib. med. obozrenie*. 2013; 2: 19–23. [in Russian]
- Li Y, Wu B, Xiong H et al. Polymorphisms of STAT-6, STAT-4 and IFN-gamma genes and the risk of asthma in Chinese population. *Respir Med* 2007; 101 (9): 1977–81. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.04.006
- Hsieh YY, Wan L, Chang CC et al. STAT2*С related genotypes and allele but not TLR4 and CD40 gene polymorphisms are associated with higher susceptibility for asthma. *Int J Biol Sci* 2009; 5 (1): 74–81. DOI: 10.7150/ijbs.5.74
- Ege MJ, Mayer M, Schwaiger K et al. Environmental bacteria and childhood asthma. *Allergy* 2012; 67 (12): 1565–71. DOI: 10.1111/all.12028
- Hilty M, Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010; 5 (1): e8578. DOI: 10.1371/journal.pone.0080578
- Seki Y, Hayashi K, Matsumoto A et al. Expression of the suppressor of cytokine signaling-5 (SOCS5) negatively regulates IL-4-dependent STAT6 activation and Th2 differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2002; 99 (20): 13003–8. DOI: 10.1073/pnas.202477099
- O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 8 (3): 275–83. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80533-6
- Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Khaïtov R.M., Pinegin B.V., Iarilin A.A. Rukovodstvo po klinicheskoi immunologii. Diagnostika zabolevanii immunnnoi sistemy: Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
- Athanassakis I, Vassiliadis S. T regulatory cells: are we re-discovering T suppressors. *Immunology Letters* 2002; 84: 179–83. DOI: 10.1016/s0165-2478(02)00182-7
- Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD et al. Signaling and transcription in T helper development. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 451–94. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.451
- Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции. *Мед. иммунология*. 2005; 7 (4): 347–54. / Freidin I.S. Reguliruyemye T-kletki: proiskhozhdenie i funktsii. *Med. immunologiya*. 2005; 7 (4): 347–54. [in Russian]
- Ouyang W, Lohning M, Gao Z et al. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity* 2000; 12: 27–37. DOI: 10.1016/s1074-7613(00)80156-9
- Lee H-J, Takemoto N, Kurata H et al. GATA-3 induces T helper cell type 2 (Th2) cytokine expression and chromatin remodeling in committed Th1 cells. *J Exp Med* 2000; 192: 105–15. DOI: 10.1084/jem.192.1.105
- Kubo M, Ransom J, Webb D et al. T-cell subset-specific expression of the IL-4 gene is regulated by a silencer element and STAT6. *The EMBO J* 1997; 16: 4007–20. DOI: 10.1093/emboj/16.13.4007
- Huang H, Paul WE. Impaired interleukin 4 signaling in T helper type 1 cells. *J of Exp Med* 1998; 187: 1305–313. DOI: 10.1084/jem.187.8.1305
- Hsu SC, Miller SA, Wang Y, Hung MC. Nuclear EGFR is required for cisplatin resistance and DNA repair. *Am J Transl Res* 2009; 1: 249–58. DOI: 10.1158/0008-5472.can-10-2384
- Bai J, Guo XG, Bai XP. Epidermal growth factor receptor-related DNA repair and radiation-resistance regulatory mechanisms: a mini-review. *Asia Pac J Cancer Prevent* 2012; 13: 4879–81. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.10.4879
- Rodemann HP, Dittmann K, Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int J Radiat Biol* 2007; 83: 781–91. DOI: 10.1080/09555300701769970
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81. DOI: 10.1038/nrc2088
- Albital L, Pickett G, Morgan M et al. EGFR isoforms and gene regulation in human endometrial cancer cells. *Molecular Cancer* 2010; 9: 166. DOI: 10.1186/1476-4598-9-166
- Guillaudeau A, Durand K, Rabinovitch-Chable H et al. Adult diffuse gliomas produce mRNA transcripts encoding EGFR isoforms lacking a tyrosine kinase domain. *Int J Oncol* 2012; 40: 1142–52. DOI: 10.3892/ijo.2011.1287
- Arau JA, Ribeiro R, Azevedo I et al. Genetic polymorphisms of the epidermal growth factor and related receptor in non-small cell lung cancer – a review of the literature. *Oncologist* 2007; 12: 201–10. DOI: 10.1634/theoncologist.12-2-201
- Yang PW, Hsieh MS, Huang YC et al. Genetic variants of EGF and VEGF predict prognosis of patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100326. DOI: 10.1371/journal.pone.0100326
- Zhang J, Zhan Z, Wu J et al. Association among polymorphisms in EGFR gene exons, lifestyle and risk of gastric cancer with gender differences in Chinese Han subjects. *PLoS One* 2013; 8 (3): e59254. DOI: 10.1371/journal.pone.0059254
- Gerger A, El-Khoueiry A, Zhang W et al. Pharmacogenetic angiogenesis profiling for first-line Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (17): 5783–92. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1115
- Li C, Wei R, Jones-Hall YL et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway genes and interstitial lung disease: an association study. *Sci Reports* 2014; 4: 4893. DOI: 10.1038/srep04893
- Huang CM, Chen HH, Chen DC et al. Rheumatoid arthritis is associated with rs17337023 polymorphism and increased serum level of the EGFR protein. *PLoS One* 2017; 12 (7): e0180604. DOI: 10.1371/journal.pone.0180604
- Yoshikawa T, Kanazawa H. Integrated effect of EGFR and PAR-1 signaling crosstalk on airway hyperresponsiveness. *Int J Mol Med* 2012; 30 (1): 41–8. DOI: 10.3892/ijmm.2012.981
- Le Cras TD, Acciani TH, Mushaben EM et al. Epithelial EGF receptor signaling mediates airway hyperreactivity and remodeling in a mouse model of chronic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011; 300 (3): 414–21. DOI: 10.1152/ajplung.00346.2010
- Hilton DJ. Negative regulators of cytokine signal transduction. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1568–77. DOI: 10.1007/s000180050396
- Naka T, Fujimoto M, Kishimoto T. Negative regulation of cytokine signaling: STAT-induced STAT inhibitor. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 394–8. DOI: 10.1016/s0968-0004(99)01454-1
- Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 143–64. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.143
- Feng ZP, Chandrashekar IR, Low A et al. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5. *Proteins* 2012; 80 (3): 946–57. DOI: 10.1002/prot.23252
- Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY et al. Opisthorchis felinus liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Tropica* 2014; 139: 53–6. DOI: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004
- Linossi EM, Chandrashekar IR, Kolesnik TB et al. Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS) 5 utilizes distinct domains for regulation of JAK1 and interaction with the adaptor protein Shc-1. *PLoS One* 2013; 8 (8): e70536. DOI: 10.1371/journal.pone.0070536
- Zhuang G, Wu X, Jiang Z et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. *The EMBO J* 2012; 31 (17): 3513–23. DOI: 10.1038/emboj.2012.183
- Yoon S, Yi YS, Kim SS et al. SOCS5 and SOCS6 have similar expression patterns in normal and cancer tissues. *Tumour Biol* 2012; 33 (1): 215–21. DOI: 10.1007/s13277-011-0264-4
- Ozaki A, Seki Y, Fukushima A, Kubo M. The control of allergic conjunctivitis by suppressor of cytokine signaling (SOCS)3 and SOCS5 in a murine model. *J Immunol* 2005; 175 (8): 5489–97. DOI: 10.4049/jimmunol.175.8.5489
- Toghi M, Taheri M, Arsang-Jang S et al. SOCS gene family expression profile in the blood of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2017; 375: 481–5. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.015
- Kario E, Marmor MD, Adamsky K et al. Suppressors of cytokine signaling 4 and 5 regulate epidermal growth factor receptor signaling. *J Biol Chemistry* 2005; 280 (8): 7038–48. DOI: 10.1074/jbc.M408575200

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аверьянов Анатолий Борисович – аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: Averyanov_a007@mail.ru

Черкашина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: cherkashina@list.ru

Никулина Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней №1, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: nikulina@mail.ru

Шестовицкий Владимир Андреевич – д-р мед. наук, проф., каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Опыт применения препарата Тонзилгон® Н в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых

В.С.Пискунов[✉], Н.А.Никитин

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3
[✉]lorksmu@rambler.ru

Проведено открытое контролируемое проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование с участием 60 взрослых с диагнозом: хронический тонзиллит простой и токсико-аллергической формы I степени вне фазы обострения.

Цель – оценить эффективность лечения хронического тонзиллита с применением промывания небных миндалин с назначением препарата Тонзилгон® Н и без его назначения; оценить профилактический эффект фитопрепарата после промывания миндалин.

Материалы и методы. Первую группу составили пациенты, у которых промывание небных миндалин на аппарате «Тонзиллор» растворами антисептиков выполнялось одновременно с приемом растительного препарата Тонзилгон® Н, 2-я группа – промывание небных миндалин на аппарате «Тонзиллор» без назначения фитопрепарата.

Результаты. В основной группе положительная динамика отмечена уже на 4±1 сутки от начала лечения, в течение 7±1 дней полностью купировались воспалительные изменения в глотке, в течение 60 дней после окончания лечения обострения не наступало. Результаты бактериологического исследования микрофлоры отражают снижение интенсивности контаминации микроорганизмами слизистой оболочки миндалин и уменьшение числа пациентов – носителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Заключение: Препарат Тонзилгон® Н обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антибактериальным действием, может успешно применяться в комплексной терапии лечения хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической формы I степени.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, воспалительные изменения в глотке, контаминация миндалин, Тонзилгон®.

Для цитирования: Пискунов В.С., Никитин Н.А. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 48–52. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.48-52

Original article

Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults

V.S.Piskunov[✉], N.A.Nikitin

Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russian Federation, Kursk, ul. Karla Marksa, d. 3
[✉]lorksmu@rambler.ru

Abstract

A prospective, open-label, randomized comparative clinical trial of patients aged 18 to 46 years, who had chronic tonsillitis of simple and toxic allergic forms in remission phase, was performed.

Objectives. This study was conducted to evaluate the effectiveness of the treatment of chronic tonsillitis by irrigation of palatine tonsils with antiseptic solution combined with herbal medicinal product (HMP) Tonsilgon® N intake and without it and to evaluate the prophylactic effect of HMP in the period after the course of irrigation.

Patients and methods. All subjects were divided into two treatment arms: first treatment arm was treated with irrigation of palatine tonsils combined with Tonsilgon® N intake and second treatment arm was treated with irrigation of palatine tonsils only. Irrigations of palatine tonsils were performed by special ultrasound vacuum ENT-equipment "Tonzillor".

Results. In the main group the positive dynamics was marked on 4±1 day of treatment, throat inflammation was fully resolved by 7±1 day of treatment and during following 60 days after end of treatment there were no relapses. Results of bacteriological analysis showed decrease of microbial contamination rate of palatine tonsils mucosa and reduction of subjects with pathogen or opportunistic bacterial strains.

Conclusion. Herbal medicinal product Tonsilgon® N has anti-inflammatory, immunomodulating and antibacterial effects and can be successfully used in the complex treatment of chronic tonsillitis of simple and toxic-allergic form stage I.

Key words: chronic tonsillitis, inflammatory changes in the throat, tonsils contamination, Tonsilgon N.

For citation: Piskunov V.S., Nikitin N.A. Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 48–52. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.48-52

Введение

Заболевания глотки встречаются в клинической практике очень часто и могут быть диагностированы врачами любой специальности. Тонзиллярная патология является общемедицинской проблемой, представляющей интерес не только для оториноларингологов, но и терапевтов, инфекционистов, педиатров, ревматологов и множества других специалистов. Социальная значимость ее определяется высоким уровнем заболеваемости ангиной и хроническим тонзиллитом, особенно среди детей и взрослых наиболее

трудоспособного возраста. Тонзиллиты могут вызывать тяжелые осложнения, способствовать возникновению и ухудшению течения многих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой системы, дающих наиболее высокую общую смертность в мире на протяжении последних 15 лет. Благодаря широкому распространению, а также высокой вероятности развития серьезных осложнений и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и суставов, проблема хронического тонзиллита остается в центре внимания оториноларингологов и в наши дни [1].

Хронический тонзиллит представляет собой общее инфекционное заболевание с локализацией хронического очага инфекции в небных миндалинах с периодическими обострениями в виде ангин, которое характеризуется нарушением общей реактивности организма, обусловленным поступлением из миндалин в организм токсичных инфекционных агентов [2].

На сегодняшний день не существует четких международных критериев хронического тонзиллита, и, по данным разных авторов, его распространенность среди взрослого населения составляет до 31,9% [2–9].

На данный момент в России существует более 20 классификаций хронического тонзиллита (Л.А.Луковский, 1941, 1955, 1966; Е.Н.Ярославский, 1951; В.Ф.Ундриц, 1954; Б.С.Преображенский, 1954; И.Б.Солдатов, 1975; А.И.Извин, 2015 и др.). Среди практикующих врачей для определения тактики лечения больного наиболее приемлемой является классификация хронического тонзиллита по Преображенскому–Пальчуну [10].

В данной классификации выделяют 2 формы – простую и токсико-аллергическую (I и II степень). Простая форма характеризуется местными признаками и у 96% больных – ангины в анамнезе.

К местным признакам относят:

- Жидкий гной или казеозно-гнойные пробки в лакунах миндалин; подэпителиально расположенные гнойные фолликулы, разрыхленную поверхность миндалин.
- Признак Гизе – стойкая гиперемия краев передних дужек.
- Признак Зака – отечность краев верхних отделов небных дужек.
- Признак Преображенского – инфильтрация и гиперплазия краев передних дужек.
- Сращение и спайки миндалин с дужками и треугольной складкой.
- Увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов, болезненность при пальпации.

Сопутствующие заболевания не имеют единой этиологической и патогенетической основы с хроническим тонзиллитом, патогенетическая связь осуществляется через общую и местную реактивность [2].

Тактика лечения хронического тонзиллита в основном обуславливается его формой: при простом тонзиллите следует начинать с консервативной терапии, и лишь отсутствие эффекта после 3–4 курсов указывает на необходимость удаления миндалин. При токсико-аллергической форме показана тонзиллэктомия, однако I степень этой формы позволяет провести консервативное лечение, которое должно быть ограничено 1–2 курсами. Если отсутствует достаточно выраженный положительный эффект, назначают тонзиллэктомию. Токсико-аллергические явления II степени являются прямым показанием к удалению миндалин.

Представлений о функциях небных миндалин год от года становится все больше, а в связи с этим меняется и подход к лечению хронической тонзиллярной патологии. Поскольку небные миндалины выполняют важные иммунологические функции в организме, первостепенное значение в лечении хронического тонзиллита имеет органосохраняющая тактика [11, 12].

Хроническое воспаление небных миндалин развивается и протекает на фоне угнетения неспецифических факторов естественной резистентности организма, нарушений гуморального и клеточного иммунитета, с формированием аутоиммунного патологического статуса [13–15].

Не всегда даже современное медикаментозное лечение в комплексе с физическими факторами воздействия приносит желаемые результаты, при этом ряд пациентов категорически отказываются от предложенного хирургического лечения, поэтому совершенствование консервативного метода лечения пациентов с хроническим тонзиллитом остается

актуальной проблемой, особенно для ЛОР-врача амбулаторной практики. Существенную роль в профилактике осложнений хронического тонзиллита играет его консервативное лечение в условиях поликлиники [16].

Поиск комплексных лекарственных препаратов, эффективных в лечении хронического тонзиллита, предопределен, во-первых, попыткой избежать полипрагмазии и осложнений, связанных с проводимой терапией, а во-вторых – проблемой антибиотикорезистентности.

Учитывая изложенное, тактика консервативного лечения хронического тонзиллита должна носить комплексный характер и быть направленной как на элиминацию микробного агента, так и на повышение резистентности организма, что определяет актуальность изучения эффективности включения иммуномодуляторов в комплексную терапию данного заболевания [17].

Одним из растительных лекарственных препаратов, широко получившим распространение в настоящее время, является Тонзилгон® Н, выпускаемый компанией «Бионорика», расположенной в Германии, население которой, как известно, отличается приверженностью фитотерапии.

Тонзилгон® Н – лекарственный препарат растительного происхождения, в состав которого входит корень алтея, цветы ромашки, трава хвоща, листья грецкого ореха, трава тысячелистника, кора дуба и трава одуванчика. Основные фармакологические свойства растительных составляющих фитопрепарата проявляются в иммуномодулирующем, антибактериальном, противовоспалительном и вяжущем эффектах. Активные компоненты ромашки, алтея и хвоща способствуют повышению активности неспецифических факторов защиты организма. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и тысячелистника, танины коры дуба оказывают противовоспалительное действие и способствуют уменьшению отека слизистой оболочки. Показаниями для назначения препарата являются острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей (тонзиллит, фарингит, ларингит); также он применяется с целью профилактики осложнений при респираторных вирусных инфекциях и как дополнение к терапии антибиотиками при бактериальных инфекциях. Препарат выпускается в форме капель для приема внутрь и драже. Дополнительным положительным стимулом назначения препарата является его возможность одновременного назначения с антибактериальными средствами.

В настоящее время терапия лекарственными средствами на растительной основе становится предметом осознанного выбора благодаря высокому профилю безопасности, доступности и эффективности. Благодаря современным производственным технологиям раскрываются новые возможности растительных препаратов, что определяет их место в современной медицине, тем самым вызывая наибольшее доверие у пациентов [18, 19].

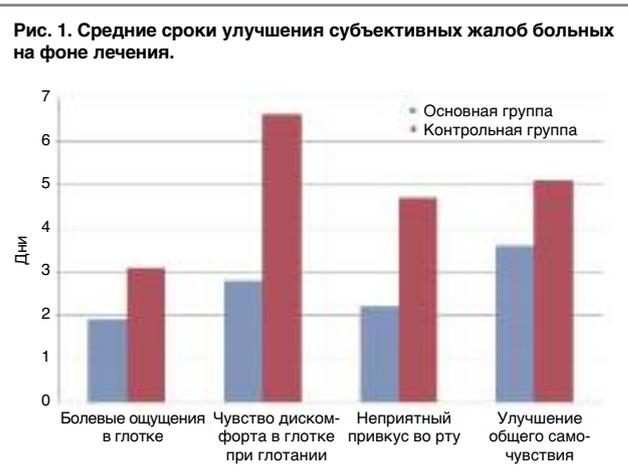
Цели исследования:

- оценить эффективность лечения хронического тонзиллита с применением промывания небных миндалин с назначением препарата Тонзилгон® Н (основная группа) и без его назначения (контрольная группа);
- Оценить профилактический эффект фитопрепарата после промывания миндалин.

Дизайн исследования: эффективность препарата Тонзилгон® Н изучалась нами в открытом контролируемом проспективном рандомизированном сравнительном клиническом исследовании с участием 60 взрослых.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области с февраля по июль 2017 г. В нем приняли участие 60 больных в возрасте от 18 до 46 лет, большинство – женщины (n=38; 63,3%), с диагнозом: хро-



нический тонзиллит простой (26 пациентов, что составляет 43,4% от общего числа больных) и токсико-аллергической формы I степени вне фазы обострения (34 пациента; 56,6%).

Диагноз хронического тонзиллита основывался на комплексе анамнестических, клинических, лабораторных данных в рамках указанной классификации хронического тонзиллита по Преображенскому–Пальчуну.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись признаки наличия острого бактериального воспаления небных миндалин, требующие назначения системной антибактериальной терапии, аллергия на компоненты Тонзилгона® Н, органические заболевания печени, эпилепсия, заболевания и травмы головного мозга, противопоказания к применению спиртосодержащих лекарственных форм, а также наличие хронического тонзиллита токсико-аллергической формы II степени.

До включения в исследование 34 (56,6%) пациента получили в среднем по 1–2 курса комплексной терапии в год по поводу обострений хронического тонзиллита, которые включали в себя как применение противовоспалительных препаратов, так и промывание небных миндалин растворами антисептиков. Продолжительность заболевания составляла 1–5 лет.

Результаты и обсуждение

До начала лечения пациенты были случайным образом распределены в 2 группы: основную и контрольную, каждая по 30 больных. Всем больным проводили лечение аппаратом «Тонзиллор» по оригинальной методике [4, 5, 7] с обработкой миндалин раствором фурацилина и низкочастотный фонофорез с Беталейкином по 0,05 мкг на каждую небную миндалину. Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур. Первую группу составили пациенты, у которых промывание небных миндалин на аппарате «Тонзиллор»

растворами антисептиков выполнялось одновременно с приемом растительного препарата Тонзилгон® Н. Пациентам второй группы выполнялось только лишь промывание небных миндалин на аппарате «Тонзиллор» без назначения фитопрепарата.

Контрольные осмотры пациентов проводились на 1 (до начала лечения), 5, 10-й день лечения, через 7 дней после окончания курса промывания миндалин и через 1 и 2 мес. Лекарственный препарат Тонзилгон® Н применялся в дозировке по 2 драже 3 раза в день внутрь в течение 14 дней.

Для объективной оценки динамики клинических симптомов оценивались следующие клинические признаки: гиперемия краев передних небных дужек и их отечность, наличие патологического содержимого в лакунах миндалин. Отмечалось, что в контрольной группе больных улучшение состояния в виде субъективных ощущений и объективной симптоматики наступало не раньше 6 ± 1 суток и более от начала лечения. В группе больных, принимавших фитопрепарат, положительная динамика субъективной и объективной симптоматики была отмечена уже на 4 ± 1 сутки от начала лечения в виде уменьшения болевых ощущений и чувства дискомфорта в глотке при глотании, неприятного вкуса во рту, улучшения общего самочувствия, а также уменьшения гиперемии передних краев небных дужек, их отечности, наличия патологического содержимого в лакунах миндалин (рис. 1). После проведенного курса консервативного лечения чувство дискомфорта в глотке сохранилось у 2 (6,6%) пациентов, а патологическое содержимое в лакунах миндалин – у 1 (3,3%) пациента в контрольной группе, при этом у пациентов основной группы симптоматики не отмечалось.

В течение 7 ± 1 дней приема фитопрепарата полностью купировались воспалительные изменения в глотке, тогда как у больных контрольной группы этого удалось добиться только лишь спустя 9 ± 1 дней от начала лечения.

В периоде наблюдения в течение 60 дней в исследуемой группе больных обострения не наступало, в то время как в контрольной группе обострение наступило у 5 (16,7%) больных. Это косвенно может свидетельствовать об иммуномодулирующем эффекте приема препарата, что нуждается в проведении дополнительных клинических исследований.

Уменьшение размеров миндалин наблюдалось у 26 (86,6%) пациентов в основной и 20 (66,6%) пациентов в контрольной группе. В обеих группах не было отмечено ни одного случая ухудшения течения заболевания.

Общеклиническая программа обследования включала в себя в том числе бактериологическое исследование мазка с поверхности небных дужек и задней стенки глотки. Проведенное бактериологическое исследование показало, что наиболее часто выделялся β -гемолитический стрептококк группы А – 31,7% (19 больных), *Mycoplasma pneumoniae* – 13,3% (8 больных), *Streptococcus pyogenes* – 10% (6 больных), *Staphylococcus aureus* – 6,7% (4 больных), ассоциации *S. pyogenes* и *S. aureus* – составили 18,3% (11 больных). Рост патогенной микрофлоры отсутствовал у 20,0% (12 пациентов); рис. 2. По завершении комплексной терапии с применением фитопрепарата было выполнено повторное контрольное бактериологическое исследование микрофлоры с поверхности миндалин. Полученные результаты отражают изменение микробиологической картины, заключающееся в снижении интенсивности контаминации микроорганизмами слизистой оболочки и уменьшении числа пациентов – носителей патогенной и условно-патогенной микрофлоры. В контрольной группе пациентов изменения микрофлоры отделяемого содержимого лакун миндалин были выражены в меньшей степени (см. рис. 2).

Фитопрепарат хорошо переносился пациентами, аллергических реакций и других нежелательных лекарственных реакций зарегистрировано не было.

Заключение

Применение фитопрепарата в составе комплексной терапии лечения хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической формы I степени приводит к уменьшению воспалительных процессов в глотке, устраняя жалобы пациентов на болевые ощущения и чувство дискомфорта в глотке при глотании, неприятный вкус во рту, а также улучшает общее самочувствие.

Применение препарата Тонзилгон® Н продемонстрировало все известные фармакологические эффекты препарата: противовоспалительный, иммуномодулирующий, антибактериальный. Препарат Тонзилгон® Н успешно может применяться в комплексном лечении хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической формы I степени. Применение препарата Тонзилгон® Н сокращает число рецидивов хронического тонзиллита.

Литература/References

- Маккаев Х.М. Распространенность, особенности клинических проявлений и осложнений хронических заболеваний лимфоидного кольца у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2002; 1: 28–32. / Makkaev Kh.M. Rasprostranennost', osobennosti klinicheskikh proiavlenii i oslozhnenii khronicheskikh zabolevaniy limfoidnogo kol'tsa u detei. Ros. vestn. perinatologii i pediatrii. 2002; 1: 28–32. [in Russian]
- Bergler W. Laser use in the oral cavity and oropharynx. Laser in Otorhinolaryngology. Ed. by KB Huettenbrink. Stuttgart-New York: Thieme, 2005; p. 77–88.
- Антонив В.Ф., Перекрест А.И., Короткова Т.В. Некоторые аспекты тонзиллярной болезни в настоящее время. Вестн. оториноларингологии. 1995; 6: 43–5. / Antoniv V.F., Perekrast A.I., Korotkova T.V. Nekotorye aspekty tonzilliarnoi bolezni v nastoiashchee vremia. Vestn. otorinolaringologii. 1995; 6: 43–5. [in Russian]
- Бойко Н.В., Калинин М.И., Горшкова Г.И. Консервативное лечение хронического тонзиллита. Дет. оториноларингология. 2012; 3: 22–4. / Boiko N.V., Kalinkina M.I., Gorshkova G.I. Konservativnoe lechenie khronicheskogo tonzillita. Det. otorinolaringologiya. 2012; 3: 22–4. [in Russian]
- Вавилова В.П., Вавилова Т.А., Черкаева А.Х. Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии. Педиатр. фармакология. 2015; 12 (5): 1–4. / Vavilova V.P., Vavilova T.A., Cherkava A.Kh. Rettsidiviruiushchie ostrye respiratornye infektsii u detei: effektivnost' i bezopasnost' fitoterapii. Pediatr. farmakologiya. 2015; 12 (5): 1–4. [in Russian]
- Гаджимирзаев Г.А. О некоторых положениях проблемы хронического тонзиллита. Вестн. оториноларингологии. 2010; 6: 34–5. / Gadzhimirzaev G.A. O nekotorykh polozheniiakh problemy khronicheskogo tonzillita. Vestn. otorinolaringologii. 2010; 6: 34–5. [in Russian]
- Гарашченко Т.И. Тонзиллярная проблема в педиатрии. Рос. ринология. 1999; 1: 68–71. / Garashchenko T.I. Tonzilliarnaia problema v pediatrii. Ros. rinologiya. 1999; 1: 68–71. [in Russian]
- Косьяков С.Я., Анготоева И.Б., Поляков Д.П., Мулдашева А.А. Противоречивые аспекты современных представлений о проблеме хронического тонзиллита. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 92–5. / Kosiakov S.Ia., Angotoeva I.B., Poliakov D.P., Muldasheva A.A. Protivorechivye aspekty sovremennykh predstavlenii o probleme khronicheskogo tonzillita. Consilium Medicum. 2016; 18 (12): 92–5. [in Russian]
- Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Горвая Е.В., Селезнева Л.В. Лазерная тонзилэктомия. ПМЖ. 2012; 27: 1349–52. / Kriukov A.I., Tsarapkin G.Iu., Gorvoia E.V., Selezneva L.V. Lazernaia tonzilektomiia. RMZh. 2012; 27: 1349–52. [in Russian]
- Кудзоева И.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии больных хроническим тонзиллитом бактериально-грибковой этиологии. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 1 (1): 39–41. / Kudzoeva I.A. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii bol'nykh khronicheskim tonzillitom bakterial'no-gribkovoi etiologii. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovani. 2017; 1 (1): 39–41. [in Russian]
- Солдатов И.Б. Проблема тонзиллярной патологии и пути ее разрешения. Вестн. АМН. 1974; 10: 61–7. / Soldatov I.B. Problema tonzilliarnoi patologii i puti ee razresheniia. Vestn. AMN. 1974; 10: 61–7. [in Russian]
- Тырнова Е.В., Мальцева Г.С. Методы клинической биохимии в диагностике хронического тонзиллита. Russian otorhinolaryngology. Мед. научно-практический журн. 2005; 4 (17): 108–11. / Tyrnova E.V., Mal'tseva G.S. Metody klinicheskoi biokhimii v diagnostike khronicheskogo tonzillita. Russian otorhinolaryngology. Med. nauchno-prakticheskii zhurn. 2005; 4 (17): 108–11. [in Russian]
- Морозова С.В. Оценка эффективности местной иммунотерапии в лечении хронического тонзиллита. Russian otorhinolaryngology. Мед. научно-практический журн.

- 2010; 6: 113. / Morozova S.V. Otsenka effektivnosti mestnoi immunoterapii v lechenii khronicheskogo tonsillita. Russian otorhinolaryngology. Med. nauchno-prakticheskii zhurn. 2010; 6: 113. [in Russian]
14. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 51–5. / Otorinolaringologija: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T.Pal'chuna M.: GEOTAR-Media, 2009; s. 51–5. [in Russian]
15. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита. Вестн. оториноларингологии. 2001; 1: 4–7. / Pal'chun V.T., Poliakova T.S., Romanova O.N. Lechebno-diagnosticheskie podkhody k probleme khronicheskogo tonsillita. Vestn. otorinolaringologii. 2001; 1: 4–7. [in Russian]
16. Simark-Mattsson C, Dahlgren U, Roos K. CD4+CD25+ T lymphocytes in human tonsils suppress the proliferation of CD4+CD25- tonsil cells. Scand J Immunol 2002; 55 (6): 606–11.
17. Ратникова Л.И., Стенько Е.А. Новый подход в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа. Поликлиника. 2009; 2: 70–2. / Ratnikova L.I., Sten'ko E.A. Novyi podkhod v terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii i gripa. Poliklinika. 2009; 2: 70–2. [in Russian]
18. Хмельницкая Н.М., Власова В.В., Косенко В.А. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. Вестн. оториноларингологии. 2000; 4: 33–9. / Khmel'nitskaia N.M., Vlasova V.V., Kosenko V.A. Otsenka funktsional'nogo sostoianiia nebnykh mindalin u bol'nykh khronicheskim tonsillitom. Vestn. otorinolaringologii. 2000; 4: 33–9. [in Russian]
19. Цветков Э.А., Дегенова Д.А., Павлов П.В. Современные тенденции в хирургии адено tonsиллярной патологии. Рос. оториноларингология. 2003; 4: 109–11. / Tsvetkov E.A., Degenova D.A., Pavlov P.V. Sovremennye tendentsii v khirurgii adenotonsilliarnoi patologii. Ros. otorinolaringologija. 2003; 4: 109–11. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пискунов Виктор Серафимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lorksmu@rambler.ru
Никитин Никита Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО КГМУ

Хронические воспалительные заболевания ротоглотки, осложненные вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*

А.И.Крюков, А.Б.Туровский✉, И.Г.Колбанова, Ю.С.Кудрявцева, И.А.Попова

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2

✉an_tur@mail.ru

Несмотря на большое количество работ, посвященных поражению глотки вирусными инфекциями (ВИ) семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, в настоящее время не учитывается роль герпесвирусной и папилломавирусной инфекции как этиологического фактора, способствующего рецидивированию воспалительных процессов в глотке, в связи с чем остается неясным подход к лечению больных с хроническими воспалительными заболеваниями ротоглотки (ХВЗР), осложненными персистирующими ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

Цель исследования – повысить эффективность диагностики и лечения ХВЗР, осложненного ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

Материал и методы. Всем пациентам основной группы проводили общеклиническое обследование, бактериологическое исследование, ПЦР-диагностику в режиме реального времени, цитологическое исследование. Через 6 мес клинически оценивали частоту рецидивов ХВЗР после применения разных схем лечения. Субъективная оценка симптомов проведена в соответствии с критериями качества жизни по двум шкалам: визуальная аналоговая шкала субъективной оценки боли в горле и визуальная аналоговая шкала комплексного уменьшения симптомов.

Заключение. Применяя жесткие критерии отбора на основании объективных данных, мы выделили пул больных с жалобами и фарингоскопической картиной, напоминающей таковые при классических формах хронического тонзиллита и хронического фарингита, у них основным этиологическим фактором, вызывающим воспаление, являлась хроническая ВИ. Субъективность признаков, характеризующих клиническую картину, невысокая специфичность жалоб и данных фарингоскопии могут позволить объединить эти заболевания на основе ведущего этиологического фактора (хронической ВИ) и расценивать заболевания как вирусный тонзиллофарингит. На основании полученных результатов исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

Ключевые слова: воспалительная патология ротоглотки, вирусный тонзиллофарингит, фарингоскопия, вирусные инфекции семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

Для цитирования: Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г. и др. Хронические воспалительные заболевания ротоглотки, осложненные вирусными инфекциями семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 53–57. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.53-57

Original article

Chronic inflammatory diseases of the oropharynx complicated by *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections

A.I.Kryukov, A.B.Turovskiy✉, I.G.Kolbanova, Yu.S.Kudryavtseva, I.A.Popova

L.I.Sverzhvskiy Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology of the Department of Health of Moscow. 117152, Russian Federation, Moscow, Zagorodnoe sh., d. 18a, str. 2

✉an_tur@mail.ru

Abstract

Despite the large number of works devoted to the defeat of the pharynx *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections currently not taken into account the role of herpesvirus and human papillomavirus infection as the etiological factors contributing to recurrence of inflammatory processes in the throat, therefore it remains unclear approach to treatment of patients with chronic inflammatory diseases of the oropharynx (CIDO) complicated by persistent of *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections.

The aim of the study was to improve the effectiveness of diagnosis and treatment of CIDO complicated by *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections.

Material and methods. All patients of the main group underwent General clinical examination, bacteriological examination, PCR-diagnosis in real time, cytological examination. After 6 months, the rate of recurrence of CIDO after the use of different treatment regimens was clinically assessed. Subjective evaluation of symptoms was carried out in accordance with the criteria of quality of life on two scales: visual analog scale of subjective evaluation of sore throat and visual analog scale of complex reduction of symptoms.

Conclusion. Applying strict selection criteria based on objective data, we have identified a pool of patients with complaints and laryngoscopy picture resembling those in the classic forms of chronic tonsillitis and chronic pharyngitis, which is the main etiological factor of the inflammation was chronic VI. The subjectivity of the signs characterizing the clinical picture, the low specificity of complaints and pharyngoscopy data can allow to combine these diseases on the basis of the leading etiological factor (chronic VI) and to regard the disease as viral tonsillopharyngitis. Based on the results of the study, a therapeutic and diagnostic algorithm for managing patients with CIDO and *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections was developed.

Key words: inflammatory pathology of the oropharynx, viral tonsillopharyngitis, pharyngoscopy, *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections.

For citation: Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G. et al. Chronic inflammatory diseases of the oropharynx complicated by *Herpesviruses* and *Papillomaviruses* infections. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 53–57. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.53-57

Хронические воспалительные заболевания ротоглотки (ХВЗР) широко распространены среди населения и регистрируются во всех возрастных группах [1]. Последние годы все больше учебников и руководств приводят данные, характеризующие хронический тонзиллит (ХТ) как полиэтиологическое заболевание [2–4].

Из всех ХВЗР объективные критерии и их связь с клинической картиной четко определены только для ХТ токсико-аллергической формы 2-й степени (ТАФ-2). У большинства остальных форм хронического воспаления ротоглотки признаки неспецифичны, не всегда коррелируют с клинической картиной и не имеют своего

Распространенность ГВИ и ПВИ при разных нозологических формах хронической воспалительной патологии глотки				
Формы ХВЗР	Выявленные типы вирусных инфекций семейств <i>Herpesviridae</i> и <i>Papillomaviridae</i>	Абс.	%	Достоверность различия результатов исследования между нозологиями, <i>p</i>
ХТ, простая форма (n=27)	ВЭБ	24	88,8	<0,05
	ВГЧ-6	14	51,8	
ХТ, ТАФ-1 (n=30)	ВГЧ-6	28	93,3	<0,05
	ВЭБ	18	60	
	<i>Papillomaviridae</i> , разные типы онкогенного риска	3	10	
ХФ, катаральная форма (n=24)	<i>Papillomaviridae</i> , разные типы онкогенного риска	18	75	<0,05
	ВЭБ	6	14,6	
ХФ, гипертрофическая форма (n=25)	ВЭБ	23	92	<0,05
	ВГЧ-6	22	88	
ХФ, смешанная форма (n=35)	<i>Papillomaviridae</i> , разные типы онкогенного риска	28	80	<0,05
	ВЭБ	35	100	
	ВГЧ-6	32	91,4	

отражения при проведении объективных методов исследования.

Антибиотикотерапия, традиционно проводимая при обострениях ХТ и хронического фарингита (ХФ), не приводит к санации очагов инфекции и не препятствует рецидивирующему течению заболевания [5]. Частое рецидивирование хронических воспалительных процессов глотки, неэффективность антибактериальной терапии при их лечении могут быть связаны с недооценкой микроорганизмов, вызывающих обострение данных заболеваний [6–8]. Так, ряд авторов отмечают значимость персистенции вируса герпеса 4-го типа в ткани органов лимфоидного кольца как фактора, приводящего к хронизации воспалительного процесса в глотке [9–11]. Проблема хронической вирусной инфекции (ВИ) ротоглотки обусловлена широкой распространенностью данных инфекций, а также рядом патогенетических особенностей вирусов семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, таких как тропность к слизистым оболочкам и способность длительно в них персистировать. Возникающие под действием вирусов иммунологические нарушения могут способствовать поддержанию воспаления в глотке [12].

Учитывая отсутствие данных о ВИ, играющих роль этиологического фактора в развитии и течении воспалительных рецидивирующих процессов в ротоглотке, остается открытым вопрос патогенетического лечения данной группы заболеваний. Несмотря на большое количество работ, посвященных поражению глотки ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, в настоящее время не учитывается роль герпесвирусной (ГВИ) и папилломавирусной инфекции (ПВИ) как этиологических факторов, способствующих рецидивам воспалительных процессов в глотке. Таким образом, остается неясным подход к лечению больных с ХВЗР, осложненными персистирующими ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, что послужило причиной проведения данного исследования.

Цель исследования – повысить эффективность диагностики и лечения ХВЗР, осложненного ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*.

В основу исследования легли результаты обследования и лечения 214 пациентов, обратившихся в консультативно-диагностическое отделение (КДО) ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского» в период с 2013 по 2016 г. Основную группу составили 174 (81,3%) больных, обратившихся на консультативный прием с ХВЗР. Контрольную группу составили 40 (18,7%) человек без ХВЗР, которые обратились в КДО ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского» по каким-либо другим причинам.

Пациенты, направленные на консультацию в КДО №1 и принятые в исследование в **основную группу**, были условно разделены по нозологическим группам на основании критериев включения/исключения в зависимости от фарингоскопической картины, данных анамнеза и объективного осмотра.

Оценка всех перечисленных клинических симптомов при каждой патологии проведена в динамике по 2-балльной шкале, где за 1 балл было принято уменьшение выраженности симптомов, 0 – отсутствие динамики.

Субъективная оценка симптомов проведена в соответствии с критериями качества жизни (Н.Д.Ющук, И.В.Маев, К.Г.Гуревич, 2015) по двум шкалам: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) субъективной оценки боли (неприятных ощущений) в горле и ВАШ комплексного уменьшения симптомов.

В **контрольную группу** были включены пациенты, не предъявлявшие жалобы со стороны глотки, с отсутствием объективных признаков воспалительной патологии глотки при фарингоскопии. В контрольной группе на этапе скрининга проводили общеклиническое исследование, диагностику методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки и цитологическое исследование соскоба слизистой оболочки глотки.

Результаты и обсуждение

Все пациенты основной группы были направлены в КДО с ХВЗР и условно разделены на основании преобладающих жалоб и фарингоскопической картины по следующим нозологиям:

- ХТ, простая форма (27 человек);
- ХТ, ТАФ-1 (30 человек);
- ХФ, катаральная форма (41 человек);
- ХФ, гипертрофическая форма (43 человека);
- ХФ, смешанная форма (33 человека).

Все пациенты предъявляли жалобы на боли в глотке той или иной степени выраженности. С помощью критерия Колмогорова–Смирнова определен показатель результатов оценки симптома боли в горле по ВАШ, который составлял 8,03.

Пациенты в контрольной группе (n=40) не предъявляли жалобы со стороны глотки, при обследовании установлены следующие заболевания: искривление перегородки носа, вазомоторный ринит, заболевания ушей. У всех пациентов отсутствовали клинические и лабораторные признаки ХТ или ХФ.

По результатам диагностики методом ПЦР-РВ установлено, что в группе пациентов с ХВЗР отмечается достоверно более высокая распространенность ГВИ 63,2% (110 пациентов) и ПВИ – 17,8% (31 пациент) по сравнению с пациентами контрольной группы без ВИ, где ГВИ встречалась у 35% (14 пациентов) обследованных, а ПВИ – у 10% (4 пациента), различия достоверны ($p < 0,05$). Сочетание ГВИ и ПВИ (микстинфекция вирус простого герпеса + вирус папилломы человека) в основной группе выявлено у 14 (8,04%) пациентов, в контрольной группе – у 2 (5%). В целом у пациентов с ХВЗР вирусы семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* выявлены у 81% (141 человек) обследованных и не обнаружены у 19% (33 пациента). Обнаружено достоверное различие по частоте встречаемости вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), разных типов папилломавирусов при простой форме ХТ, ХТ ТАФ-1, гипертрофической, катаральной и смешанной формах ХФ ($p < 0,05$); см. таблицу [13].

ВЭБ достоверно чаще встречался при гипертрофической и смешанной формах ХФ ($p < 0,05$). ВГЧ-6 чаще всего встречался при ТАФ-1 ХТ и не определялся при катаральной форме ХФ ($p < 0,05$). ВПЧ обнаружен при катаральной форме ХФ в 75% случаев, при смешанной форме ХФ – в 80% случаев и практически отсутствовал при остальных нозологических формах ХВЗР ($p < 0,05$).

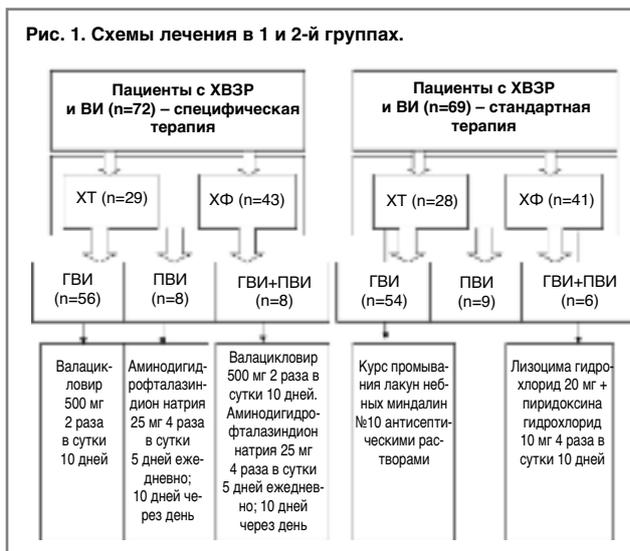
По результатам цитологического исследования у всех пациентов основной группы с ВИ ($n=141$) выявлены специфические изменения эпителия: клетки, содержащие зернистую цитоплазму и крупные базофильные ядра, а также клетки, содержащие крупные ядра (по типу «совиного глаза») – у пациентов с ВИ семейства *Herpesviridae*; койлоцитоз и дисплазия эпителия – у пациентов с ВИ семейства *Papillomaviridae*. Также у всех пациентов ($n=141$) с ХВЗР и установленными ВИ выявлены неспецифические изменения эпителия, такие как гиперкератоз, дистрофия, гиперпродукция слизи, паракератоз, метаплазия и клеточная инфльтрация. У пациентов с ХВЗР и отрицательными результатами исследования методом ПЦР-РВ ($n=33$) выявлены цитопатические изменения только неспецифического характера в 100% случаев, специфические изменения отсутствовали. В контрольной группе ($n=40$) цитологические изменения эпителия выявлены только у 10 (25%) человек, у всех они носили неспецифический характер. Выявленные специфические цитологические изменения доказывают воздействие вирусов на эпителий ротоглотки и их влияние на возникновение и поддержание ХВЗР.

В ходе исследования особенностей сочетания различных микроорганизмов при разных типах ГВИ и ПВИ закономерностей не выявлено. При этом во всех случаях отсутствовал β -гемолитический стрептококк группы А. Все выделенные микроорганизмы были в диагностически значимом количестве (10^4 КОЕ/и более).

Бактериальная микрофлора обнаружена у всех обследованных основной группы, грибковая – у 32 (18,4%) пациентов.

На основании данных диагностики методом ПЦР-РВ пациенты основной группы с ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* были разделены на 2 равнозначные группы, которые достоверно не отличались по исходным характеристикам фарингоскопической картины и субъективной оценки по ВАШ боли в горле ($p > 0,1$). В основной группе было выбрано 2 типа лечебной тактики: специфическое лечение и стандартное лечение [13]. Специфическое лечение включало: при ГИ – прием препарата валацикловира 500 мг 2 раза в сутки внутрь 10 дней; при ПВИ – прием препарата аминодигидрофталалазиндиона натрия 25 мг 4 раза в день 5 дней ежедневно, затем 10 дней через день сублингвально; у пациентов с микстинфекцией – одновременный прием препаратов валацикловира и аминодигидро-

Рис. 1. Схемы лечения в 1 и 2-й группах.



рофталалазиндион натрия по аналогичным схемам. Стандартное лечение включало при ХТ курс промывания лакун миндалин №10 антисептическими растворами, при ХФ – 10-дневный курс препарата лизоцима гидрохлорид 20 мг + пиридоксина гидрохлорид 10 мг.

В отдельную группу ($n=33$) были выделены пациенты с ХВЗР и отрицательными результатами диагностики методом ПЦР-РВ ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*. Всем им проведено стандартное лечение. Распределение по группам и схемы лечения у пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* представлены на рис. 1.

Динамика клинической картины в основной группе после проведенного лечения (10, 30-е сутки)

В группе пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавших специфическую терапию, мы отметили следующие показатели клинической эффективности (динамика фарингоскопической картины) терапии: на 10-й день исследования у пациентов с ХТ улучшение наблюдалось у 86,20% (25 пациентов) и сохранялось таковым к 30-му дню исследования; у пациентов с ХФ улучшение на 10-й день регистрировалось у 90,7% (39 пациентов), на 30-й день – у 83,72% (36 пациентов). После стандартной терапии у пациентов с ХВЗР, осложненными ВИ, на 10-й день исследования улучшение наблюдалось у 53,57% (15 пациентов) с ХТ, на 30-й день – у 46,43% (13 пациентов); у пациентов с ХФ на 10-й день улучшение отмечено у 58,54% (24 пациента), на 30-й день – у 51,22% (21 пациент).

Таким образом, мы отметили статистически более значимое улучшение фарингоскопической картины у пациентов с ХВЗР, осложненных ВИ, получавших специфическую терапию, чем у пациентов с ХВЗР, осложненных ВИ, получавших стандартное лечение.

При сравнении клинической эффективности в группе пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* и без ВИ, получавших стандартную терапию, отмечена более высокая клиническая эффективность у пациентов без ВИ. В группе пациентов без ВИ на 10-й день исследования клиническое улучшение наблюдалось у 71,43% (10 пациентов) с ХТ и 73,68% (14 пациентов) с ХФ; на 30-й день исследования улучшение отмечено у 71,43% (10 пациентов) с ХТ и 63,16% (12 пациентов) с ХФ.

В ходе анализа шкалы оценки комплексного уменьшения симптомов ХВЗР на 10-й день исследования полученные следующие данные: показатель, определенный с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, в группе пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, полу-



чавших специфическую терапию, составляет 6,3, в группе пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавших стандартную терапию, – 5,22, в группе пациентов с ХВЗР без ВИ – 6,94.

Таким образом, анализируя динамику клинической картины, мы установили, что лечение привело к достоверному изменению показателей ВАШ субъективной оценки боли в горле и шкалы оценки комплексного уменьшения симптомов во всех исследуемых группах ($p < 0,001$), однако после лечения показатели результатов шкал у пациентов группы, где проводили специфическое лечение, были достоверно лучше, чем в группах, где проводилось стандартное лечение ($p < 0,05$). После лечения показатели ВАШ субъективной оценки у пациентов, у которых проводили стандартное лечение, достоверно не отличаются ($p > 0,1$), но имелись различия в числовых показателях.

Динамика лабораторной картины в исследуемых группах после проведенного лечения (30-й день исследования)

Анализ динамики результатов диагностики методом ПЦР-РВ картины в группах пациентов с ХВЗР и ВИ (на 30-й день исследования). В группе пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, где проводили специфическую терапию, ГВИ определяли у 77,80% пациентов, после лечения – 13,80%, ПВИ до лечения определяли у 22,20%, после – 4,16%. В группе пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, где проводили стандартную терапию, ГВИ до лечения определяли у 78,26% пациентов, после лечения – 76,81%; ПВИ до лечения определяли у 21,73%, после – 21,73%.

Таким образом, до лечения пациенты с ХВЗР, получавшие специфическую терапию, отличались от пациентов без ХВЗР по частоте встречаемости ВИ, после лечения в группе, получавшей специфическую терапию, эти отличия стали недостоверны. В группе больных с ХВЗР и ВИ, получавших стандартную терапию, сохранялась достоверность различий. После лечения частота встречаемости ГВИ и ПВИ достоверно различалась в группах, получавших специфическую или стандартную терапию ($p < 0,05$). Лечение привело к достоверному уменьшению частоты встречаемости обоих видов ВИ у пациентов, получавших специфическую терапию. До и после лечения частота встречаемости ВИ в группе, получавшей стандартную терапию, достоверно не отличается ($p < 0,05$).

Анализ динамики цитологической картины. Специфические изменения были характерны только для пациентов с ХВЗР и ВИ, у пациентов без вирусов они не были выявлены. Встречаемость неспецифических изменений была достоверно выше у пациентов с ХВЗР и ВИ (100%), чем у пациентов без ХВЗР (25%); $p < 0,05$. Частота встречаемости специфических изменений после лечения была достовер-

но выше у пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, получавших стандартное лечение (65,2%), чем у пациентов, получавших специфическое лечение (13,8%); $p < 0,05$. Частота встречаемости неспецифических изменений после лечения в группе пациентов с ХВЗР и ВИ, получавших специфическое лечение, уменьшилась (18,05%) и перестала отличаться от пациентов контрольной группы (10%); $p < 0,05$. У пациентов с ХВЗР и ВИ, получавших стандартное лечение (69,56%), и пациентов без ВИ (45%), также получавших стандартное лечение, частота встречаемости неспецифических изменений снизилась, но сохранялась на более высоком уровне, чем у лиц контрольной группы.

Отдаленные результаты (через 6 мес от начала лечения)

Анализ частоты рецидивов ХВЗР у пациентов с ВИ и без них после проведения специфической и стандартной терапии. При анализе частоты рецидивов ХВЗР в течение 6 мес наблюдения установлено, что в группе у пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* после специфической терапии отсутствовали рецидивы у 81,94% пациентов, что достоверно превышает число пациентов с отсутствием рецидивов в группе с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* после курса стандартной терапии – 55,07%; $p < 0,05$. У пациентов с ХВЗР с отрицательными результатами диагностики методом ПЦР-РВ после проведения стандартной терапии отсутствие рецидивов наблюдалось у 81,82% пациентов, что достоверно превышает аналогичный показатель в группе с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* после курса стандартной терапии – 55,07%; $p < 0,05$.

Заключение

Применяя жесткие критерии отбора на основании объективных данных (комплексное обследование, включающее микробиологическое исследование, диагностику методом ПЦР-РВ, цитологическое исследование), мы выделили пул больных с жалобами и фарингоскопической картиной, напоминающей таковые при классических формах ХТ и ХФ, у которых основным этиологическим фактором, вызывающим воспаление, являлась хроническая ВИ. Это подтверждается высокой частотой встречаемости вирусов семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки и выявлением специфического вирусного поражения эпителиальных клеток, а также высокой эффективностью специфической противовирусной терапии и отрицательными результатами бактериологического исследования.

Субъективность признаков, характеризующих клиническую картину, невысокая специфичность жалоб и данных фарингоскопии могут позволить объединить эти заболевания на основе ведущего этиологического фактора (хронической ВИ) и расценивать заболевания как вирусный тонзиллофарингит.

На основании полученных результатов исследования разработан лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae*, который заключается в следующем: у пациентов с ХВЗР, плохо поддающихся стандартным схемам лечения, ангины в анамнезе не чаще 1 раза в 3 года, нормальными показателями ревмопроб можно заподозрить поражение ротоглотки ГВИ и ПВИ. При наличии таких факторов необходимо определять ДНК ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* в соскобах со слизистой оболочки ротоглотки. В случае обнаружения ДНК ВИ целесообразно проводить специфическую противовирусную и иммуномодулирующую терапию. Алгоритм ведения пациентов с ХВЗР и ВИ семейств *Herpesviridae* и *Papillomaviridae* представлен на рис. 2.

Литература/References

1. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология. М.: Литера, 1997. / Palchun V.T., Kriukov A.I. Otorinolaringologija. M.: Litera, 1997. [in Russian]
2. Пальчун В.Т. Ангина, ХТ и сопряженные с ними заболевания (современная оценка проблемы). Терапевт. арх. 1988; 10: 56–60. / Palchun V.T. Angina, KhT i sopriazhennnye s nimi zabolevaniia (sovremennaia otsenka problemy). Terapevt. arkh. 1988; 10: 56–60. [in Russian]
3. Хмельницкая Н.М., Власова В.В., Косенко В.А. Оценка функционального состояния небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом. Вестн. оториноларингологии. 2000; 4: 33–9. / Khmelnitskaia N.M., Vlasova V.V., Kosenko V.A. Otsenka funktsionalnogo sostoiianiia nebnnykh mandalin u bolnykh khronicheskim tonzillitom. Vestn. otorinolaringologii. 2000; 4: 33–9. [in Russian]
4. Крюков А.И., Товмасын А.С., Антонова Н.А. и др. Роль бактериологического исследования в диагностике хронического тонзиллита. Вестн. оториноларингологии. 2008; 3: 35–8. / Kriukov A.I., Tovmasian A.S., Antonova N.A. i dr. Rol bakteriologicheskogo issledovaniia v diagnostike khronicheskogo tonzillita. Vestn. otorinolaringologii. 2008; 3: 35–8. [in Russian]
5. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Кунельская В.Я. и др. Новые возможности в лечении фарингита. Методические рекомендации. 2-е изд. М., 2013. / Kriukov A.I., Kunelskaia N.L., Kunelskaia V.Ia. i dr. Novyye vozmozhnosti v lechenii faringita. Metodicheskie rekomendatsii. 2-e izd. M., 2013. [in Russian]
6. Арзамазов С.Г., Иванец И.В. Некоторые особенности течения хронического тонзиллита. Вестн. оториноларингологии. 2011; 1: 55–7. / Arzamazov S.G., Ivanets I.V. Nekotorye osobennosti techeniia khronicheskogo tonzillita. Vestn. otorinolaringologii. 2011; 1: 55–7. [in Russian]
7. Овчинников А.Ю., Славский А.Н., Фетисов И.С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. РМЖ. 1999; 7: 4. / Ovchinnikov A.Yu., Slavskii A.N., Fetisov I.S. Khronicheskii tonzillit i sopriazhennnye s nim zabolevaniia. RMZh. 1999; 7: 4. [in Russian]
8. Хамзалиева Р.Б. Динамические показатели хирургической активности при хроническом тонзиллите. Вестн. оториноларингологии. 2007; 2: 289. / Khamzalieva R.B. Dinamicheskie pokazateli khirurgicheskoi aktivnosti pri khronicheskome tonzillite. Vestn. otorinolaringologii. 2007; 2: 289. [in Russian]
9. Al-Salam S, Dhaheri SA, Awwad A et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in tonsils and adenoids of United Arab Emirates nationals. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75 (9): 1160–6.
10. Endo LH, Sakano E, Vassallo J et al. Detection of Epstein-Barr virus and subsets of lymphoid cells in adenoid tissue of children under 2 years of age. Int J Pediatric Otorhinolaryngol 2002; 203: 223.
11. Irwin K, Montano D, Kaaspirik D et al. Cervical cancer screening, abnormal cytology management, and counselling practices in the United States. Obstet Gynecol 2006; 108 (2): 397–409.
12. Асратян А.А., Казарян С.М., Марданлы С.Г. Простой герпес и цитомегаловирусная инфекция. Электрогорск, 2005; с. 25–32. / Asratian A.A., Kazarian S.M., Mardarly S.G. Prostoi herpes i tsitomegalovirusnaia infektsiia. Elektrogorsk, 2005; s. 25–32. [in Russian]
13. Туровский А.Б., Попова И.А. Новые подходы к лечению воспалительной патологии глотки. Вестн. оториноларингологии. 2014; 5: 72–5. / Turovskii A.B., Popova I.A. Novyye podkhody k lecheniiu vospalitelnoi patologii glotki. Vestn. otorinolaringologii. 2014; 5: 72–5. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крюков Андрей Иванович – д-р мед. наук, проф., дир. ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Туровский Андрей Борисович – д-р мед. наук, зам. дир. по медицинской части ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского». E-mail: an_tur@mail.ru

Колбанова Инна Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Кудрявцева Юлианна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, зав. отд-нием по оказанию платных медицинских услуг ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Попова Инга Александровна – мл. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Острый риносинусит: диагностика и лечение

М.Л.Дербенева^{✉1}, А.Л.Гусева²

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117049, Россия, Москва, Ленинский пр-т., д. 10, корп. 5;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ mlderbeneva@mail.ru

В статье представлены этиология, клиническая картина и диагностические критерии острого риносинусита. Рассматриваются дифференциальная диагностика острого риносинусита вирусной и бактериальной этиологии, а также особенности назначения антибактериальной и сопутствующей вспомогательной терапии при этом заболевании.

Ключевые слова: синусит, риносинусит, антибиотики.

Для цитирования: Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острый риносинусит: диагностика и лечение. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 58–60. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.58-60

Review

Acute rhinosinusitis: diagnosis and treatment

М.Л.Derbeneva^{✉1}, A.L.Guseva²

¹N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 10, korp. 5;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

✉ mlderbeneva@mail.ru

Abstract

The article presents the etiology, clinical performance and diagnostic criteria of acute rhinosinusitis. Differential diagnostics of acute rhinosinusitis of viral and bacterial etiology, as well as peculiarities of prescription of antibacterial and concomitant auxiliary therapy for this disease are considered.

Key words: sinusitis, rhinosinusitis, antibiotics.

For citation: Derbeneva M.L., Guseva A.L. Acute rhinosinusitis: diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 58–60. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.58-60

В настоящее время термины «ринит» и «синусит» все чаще заменяются одним общим понятием – «риносинусит», которое подчеркивает частое сочетание воспалительных изменений как в полости носа, так и в околоносовых пазухах. Риносинусит разделяют на острый и хронический в зависимости от продолжительности клинической симптоматики заболевания. Длительность острого риносинусита (ОРС) не должна превышать 4 нед. Отдельно выделяют рецидивирующий ОРС при наличии 4 эпизодов ОРС в год отчетливо выраженными бессимптомными промежутками между ними не менее 8 нед [1, 2].

Актуальность ОРС обусловлена в немалой степени причиняемым им значительным экономическим ущербом, а затраты на лечение этого распространенного заболевания ложатся тяжким бременем на системы здравоохранения разных стран. Диагноз ОРС является одним из самых часто выставляемых на амбулаторных приемах врачей общей практики, а среди пациентов с заболеваниями верхних дыхательных путей около 15% приходится на синусит [3]. В стационарах оториноларингологического профиля пациенты с синуситами составляют до 36% всех больных. По статистическим данным, в Москве заболеваемость синуситами составляет 1420 случаев на 100 тыс. взрослого населения, а в целом в России ежегодно ОРС переносит около 10 млн человек [4]. Тем не менее считается, что реальное число заболевших ОРС гораздо выше, так как многие лица при легких формах заболевания не обращаются за врачебной помощью, предпочитая лечиться самостоятельно.

По этиологии выделяют бактериальный и вирусный ОРС. В среднем у 90% пациентов с острой вирусной инфекцией верхних дыхательных путей наблюдается сопутствующий вирусный синусит, однако только у 0,5–2% заболевших он переходит в бактериальную форму [5, 6]. Среди вирусов, наиболее часто вызывающих ОРС, выде-

ляют респираторно-синцитиальные, вирусы парагриппа и гриппа, а также риновирусы. Наиболее распространенными возбудителями бактериального ОРС являются *Streptococcus pneumoniae* (41%) и *Haemophilus influenzae* (35%), реже встречаются анаэробы, *Moraxella*, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus aureus* [7, 8].

Основой патогенеза ОРС является повреждающее действие вирусов на реснички мерцательного эпителия слизистой носа и околоносовых пазух. Нарушение мукоцилиарного клиренса при этом ведет к застою секрета в пазухах, снижению в них воздухообмена и увеличению контакта патогенных микроорганизмов с клетками слизистой оболочки. Кроме того, уже на стадии вирусного воспаления наблюдаются отек, трансудация плазмы и гиперсекреция желез, что ведет к блокировке естественных соустьев пазух и создает дополнительные благоприятные условия для развития бактериальной инфекции.

Клинически естественное течение ОРС у взрослых весьма благоприятное: в среднем у 85% заболевших наблюдается полное разрешение симптоматики заболевания в течение 7–15 дней без антибактериальной терапии [9]. Тем не менее в случае постановки диагноза ОРС в поликлиниках и приемных отделениях антибактериальные препараты назначаются в 84–91% случаев, что в значительной мере связано с ожиданиями самих пациентов и сформировавшейся убежденностью врачей в необходимости их назначения [10, 11].

Диагностика начинается в первую очередь с дифференциальной диагностики ОРС от острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), а в дальнейшем – отделения вирусного ОРС от бактериального по типичным клиническим признакам. Пациенты с ОРС, как правило, имеют упорные жалобы и более выраженные клинические признаки поражения носа и околоносовых пазух, чем заболевшие ОРВИ. Диагноз ОРС ставится в случае, если у пациен-

та в течение не более 4 нед наблюдаются следующие симптомы: гнойное отделяемое из носа или стекание отделяемого по задней стенке глотки, нарушение носового дыхания, тяжесть и/или боль в области лица [1, 2]. В клинических рекомендациях некоторых стран допускается постановка диагноза ОРС при отсутствии у пациента гнойного отделяемого из носа, однако подчеркивается роль этого симптома как самого надежного в диагностике [12]. К менее постоянным симптомам ОРС относятся снижение обоняния, заложенность ушей, повышение температуры тела, общее недомогание и кашель.

По современным представлениям при ОРВИ в 90% случаев наблюдается вовлечение в воспалительный процесс слизистой оболочки околоносовых пазух [5]. Для ОРВИ характерно стремительное развитие симптомов заболевания, которые уменьшаются к 3-му дню и полностью разрешаются к концу 1-й недели заболевания. Лишь у 25% пациентов симптомы сохраняются дольше, но имеют тенденцию к прогрессивному уменьшению [13]. Напротив, бактериальный ОРС продолжается более 10 дней, на протяжении которых не наблюдается улучшения клинической картины или же в части случаев может происходить ухудшение симптоматики после некоторого улучшения в начале заболевания [1].

Наличие гнойного отделяемого из носа чаще всего ассоциировано с бактериальным поражением околоносовых пазух, что подтверждается рентгенологическими исследованиями при ОРС. Тем не менее ни рентгенография, ни компьютерная томография, а также наличие таких симптомов, как лихорадка и боли в области лица, не позволяют с 100% точностью дифференцировать вирусный ОРС от бактериального [14]. Рентгенологические исследования в нескольких проекциях чаще всего проводятся для уточнения распространенности поражения околоносовых пазух. Наиболее используемые проекции: прямая (лобно-носовая, носоподбородочная) и боковая. При рентгенографии признаки бактериального ОРС (утолщение слизистой пазух, снижение прозрачности и наличие в ней жидкости) имеют 90% чувствительность и лишь 60% специфичность, в связи с чем рентгенография во многих клинических рекомендациях не показана для диагностики бактериального ОРС [15, 16]. Компьютерная томография в диагностике ОРС назначается только при подозрении на орбитальные или внутричерепные осложнения, когда у пациента развиваются отек век глаза, снижение подвижности глазного яблока, выраженная головная боль [17]. Пункция околоносовых пазух как с диагностической, так и с лечебной целью широко применяется в практике российских оториноларингологов, однако за рубежом в последнее время используется редко, а предпочтение в диагностике отдается визуализационным методам [2, 18].

В большинстве случаев диагностики и назначения стартовой терапии при ОРС проводят врачи общей практики в неспециализированных амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях. В тех случаях, когда пациенты обращаются напрямую к оториноларингологу, помимо сбора жалоб и анамнестической оценки клинической картины заболевания врач проводит стандартный осмотр ЛОР-органов, включающий переднюю риноскопию или эндоскопическое исследование полости носа. Риноскопия подтверждает наличие воспалительного процесса в полости носа, объективизирует наличие гнойного отделяемого в носовых ходах, а эндоскопическое исследование позволяет осмотреть не только передние, но и задние отделы полости носа, а также осуществить забор гнойного отделяемого для проведения микробиологического исследования непосредственно из области соустьев синусов в среднем носовом ходе [19]. Направление пациента на амбулаторную консультацию врача-оториноларинголога или госпитализация в ЛОР-стационар обязательны в случае неэффектив-

ности терапии либо тяжелого течения заболевания при наблюдении пациента с ОРС врачом общей практики.

Основной вопрос при лечении ОРС заключается в показаниях и сроках назначения антибактериальной терапии. При постановке диагноза вирусного ОРС назначение антибиотиков не показано, так как риск развития побочных эффектов гораздо выше, чем предполагаемый положительный эффект [15]. В таких случаях показано назначение симптоматического лечения: обезболивающие и жаропонижающие средства, а также местная терапия, включающая топические стероиды, деконгестанты и промывание полости носа изотоническими растворами. При подозрении на бактериальный ОРС большинство руководств рекомендует выжидательную тактику [1, 12, 20]. При этом пациент получает местную терапию и находится под активным наблюдением врача. В случае если не наблюдается клинического улучшения в течение 2–7 дней от начала лечения либо имеется утяжеление течения в любые сроки, принимается решение о назначении антибактериальной терапии. Те же критерии используются и при определении сроков о смене уже назначенного антибиотика при отсутствии клинического эффекта при его приеме [1, 2, 12, 21]. При тяжелом течении ОРС и появлении у пациента таких симптомов, как периорбитальный отек, сильная лицевая боль, эритема и выраженная лихорадка, показано раннее назначение антибактериальной терапии.

С учетом российских данных об антибиотикорезистентности типичных патогенов *S. pneumoniae* и *H. influenzae* препаратом для стартовой терапии ОРС является амоксициллин в дозировке 1000 мг внутрь 3 раза в день. Обязательно активное мониторирование клинического эффекта от назначения амоксициллина, так как при отсутствии значительного улучшения в течение следующих 3 дней необходимо сменить его на амоксициллин/клавуланат в дозировке 500 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата внутрь 3 раза в день или 875 мг амоксициллина и 125 мг клавуланата внутрь 2 раза в день 7–14 сут. Другим вариантом терапии являются пероральные цефалоспорины III поколения с высокой антипневмококковой активностью, например цефдиторен по 0,2 г 2 раза в день 7–14 сут. Назначение амоксициллина/клавуланата в качестве стартовой терапии показано в следующих случаях:

- 1) подозрение на высокорезистентную микрофлору в качестве возбудителей ОРС у пациента, что наиболее вероятно, если он курильщик, или недавно прошел курс антибиотикотерапии по другому заболеванию, или является сотрудником медицинского учреждения, а также в регионах с повышенной резистентностью микрофлоры к антибиотикам, установленной в ходе мониторинга;
- 2) тяжелое клиническое течение или затянувшееся течение ОРС;
- 3) возраст пациента более 65 лет;
- 4) наличие у больного таких сопутствующих заболеваний, как диабет, различные иммунодефициты, хроническая сердечная, печеночная или почечная недостаточность [1].

При непереносимости антибактериальных препаратов пенициллинового ряда препаратами выбора становятся макролиды: азитромицин внутрь по 500 мг 1 раз в день или кларитромицин внутрь по 0,25–0,5 г 2 раза в день 10–14 сут. В настоящее время резистентность *S. pneumoniae*, основного возбудителя бактериального ОРС, к макролидам достигает 40–50%, что послужило основанием для исключения антибиотиков этой группы из рекомендуемых для стартовой эмпирической терапии в случае отсутствия у пациента аллергических реакций на пенициллины [2, 18].

При неэффективности первого курса антибиотикотерапии одним из вариантов является назначение фторхинолонов III–IV поколений: левофлоксацин 500 мг внутрь 1 раз в день, моксифлоксацин 400 мг внутрь 1 раз в день, гемифлоксацин 320 мг внутрь 1 раз в день 5–10 сут [1, 2].

Антибиотики этой группы имеют ряд побочных эффектов со стороны сухожилий, мышц, суставов и нервной системы, в связи с чем в 2016 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) рекомендовало назначать их только в тех случаях, если нет более безопасной альтернативы [22].

К вспомогательной терапии при ОРС относят интраназальные глюкокортикостероиды, деконгестанты, растворы для орошения полости носа, муколитики, в том числе растительного происхождения [1, 2, 18, 21].

Интраназальные глюкокортикостероиды занимают важное место в лечении ОРС. По данным E.Meltzer и соавт., монотерапия интраназальными глюкокортикостероидами достоверно уменьшает выраженность клинической симптоматики заболевания по сравнению с приемом плацебо и амоксициллина [23]. Систематический обзор также убедительно показал, что интраназальные глюкокортикостероиды имеют достоверный положительный эффект как в качестве монотерапии при легких и среднетяжелых формах ОРС, так и в сочетании с системным применением антибиотиков [24].

Топические сосудосуживающие препараты (деконгестанты) включены в отечественные рекомендации по лечению ОРС [2, 18]. В основе механизма их действия лежит вазоконстрикция сосудов слизистой оболочки, что, по данным исследований, значительно уменьшает заложенность носа [25]. При выборе деконгестанта предпочтительнее назначать препараты длительного действия, такие как ксилометазолин и оксиметазолин, так как они обладают хорошим терапевтическим эффектом в течение 8–12 ч, снижая потребность в их частом использовании, а также риск развития медикаментозной зависимости.

Спорным является вопрос о применении топической антибиотикотерапии и муколитиков (секретолитиков). В России традиционно используется ряд препаратов, включенных в отечественные рекомендации по лечению ОРС, которые помимо местного антибактериального действия оказывают также противовоспалительный и сосудосуживающий эффект [18]. Из муколитических средств в международные рекомендации включены лекарственные средства растительного происхождения. Хорошо зарекомендовал себя и широко используется в амбулаторной практике комбинированный фитопрепарат, состоящий сразу из нескольких лекарственных растений: корня горечавки, травы вербены и щавеля, цветов первоцвета и бузины. Эффективность препарата подтверждена в ряде контролируемых исследований [26].

Международные и отечественные руководства рекомендуют к применению ирригационную терапию – промывание полости носа изотоническим раствором. При использовании большого объема жидкости во время промывания происходит не только увлажнение слизистой, но и улучшение функционирования мерцательного эпителия при удалении гнойного и слизистого отделяемого из глубоких отделов полости носа, структур остиомеатального комплекса и самих околоносовых пазух. Кроме того, ирригационная терапия уменьшает выраженность заложенности носа, улучшает носовое дыхание, что положительно влияет на качество жизни пациентов с ОРС [27].

Таким образом, терапия ОРС должна быть комплексной: при наличии показаний необходимо сочетать адекватную антибактериальную и сопутствующую вспомогательную терапию.

Литература/References

- Rosenfeld RM. Clinical Practice. Acute Sinusitis in Adults. *N Engl J Med* 2016 8; 375 (10): 962–70. DOI: 10.1056/NEJMcп1601749

- Острый риносинусит: клинические рекомендации. Под ред. А.С.Лопатина. Российское общество ринологов. М., 2017. / Ostryi rinosinit: klinicheskie rekomendatsii. Pod red. A.S.Lopatina. Rossiiskoe obshchestvo rinologov. M., 2017. [in Russian]
- Shappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 2011; 13 (169): 1Y38.
- Крюков А.И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е. и др. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Мед. совет.* 2012; 11: 52–6. / Kriukov A.I., Studeniy M.E., Artem'ev M.E. i dr. Lechenie patsientov s rinosinitami: vozmozhnosti konservativnogo i operativnogo vozdeistviia. *Med. sovet.* 2012; 11: 52–6. [in Russian]
- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1209–23.
- Puhakka T, Mäkelä MJ, Alanen A et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 403–8.
- Hadley JA, Pfaller MA. Oral beta-lactams in the treatment of acute bacterial rhinosinusitis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57 (Suppl. 3): 47S–54S.
- Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999-2000 Respiratory Surveillance Program. *Am J Med* 2001; 111 (Suppl. 9A): 19S–24S.
- Burgstaller JM, Steurer J, Holzmann D et al. Antibiotic efficacy in patients with a moderate probability of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 1067–77.
- Jones BE, Sauer B, Jones MM et al. Variation in Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections in the Veteran Population: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med* 2015; 163 (2): 73–80. DOI: 10.7326/M14-1933
- Gulliford MC, Dregan A, Moore MV et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open* 2014; 4 (10): e006245. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006245
- Desrosiers M, Evans GA, Keith PK et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (1): 2. DOI: 10.1186/1710-1492-7-2
- Gwaltney JM. Clinical significance and pathogenesis of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112 (Suppl. 6A): 13S–18S.
- Hauer AJ, Luiten EL, van Erp NF et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using fever and facial/dental pain: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 150 (1): 28–33. DOI: 10.1177/0194599813510891
- Van den Broek MF, Gudden C, Kluijffhout WP et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150 (4): 533–7. DOI: 10.1177/0194599814522595
- Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2002; 122 (2): 192–6.
- Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20: 511–26.
- Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гарашченко Т.И. и др. Острый синусит. Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. 2016. / Riazantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I. i dr. Ostryi sinusit. Klinicheskie rekomendatsii Natsional'noi meditsinskoi assotsiatsii otorinolaringologov. 2016. [in Russian]
- Berger G, Berger RL. The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 235Y240.
- Lemienre MB, van Driel ML, Merenstein D et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006089. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub4
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50 (1): 1–12. DOI: 10.4193/Rhino50E2.
- FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, May 12, 2016 (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>)
- Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116 (6): 1289–95.
- Zalmanovici Trestoreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD005149. DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub4
- Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD001953.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H et al; ARHiSi II study group. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012; 50 (4): 417–26. DOI: 10.4193/Rhino12.015.
- King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 4: CD006821. DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дербенева Мария Львовна – канд. мед. наук, врач-оториноларинголог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова». E-mail: mlderbeneva@mail.ru

Гусева Александра Леонидовна – канд. мед. наук, доц., каф. оториноларингологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: alexandra.guseva@gmail.com

Рубцовые процессы в наружном слуховом проходе и методы их коррекции

И.А.Аникин[✉], С.А.Еремин, А.Е.Шинкарева

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9
✉ dr-anikin@mail.ru

В литературном обзоре рассмотрены рубцовые процессы наружного слухового прохода (НСП) с точки зрения нарушения их формирования, хирургической коррекции и консервативного лечения. Приведены разные хирургические техники, формирующие представление об устранении атрезии НСП. Поскольку резекция атретической ткани связана с рисками рестенозирования, представлены разные методики пластики НСП, снижающие возможность повторного заращения. Несмотря на успехи хирургии, процент рецидивов по-прежнему остается высок, поэтому мы предлагаем собственную модификацию существующей методики, что позволяет сократить число реопераций до 10%. Рассмотрены существующие виды стентирующих материалов НСП. Использование стентов позволяет сохранить размеры НСП после операции. Приведены варианты консервативного лечения: инъекционные глюкокортикостероиды, факторы роста, перспективные препараты, физиолечение. Несмотря на достижения современной медицины, проблема повторного возникновения атрезии сохраняет свою актуальность и требует дальнейшей разработки комплексных подходов в ее лечении.

Ключевые слова: атрезия, наружный слуховой проход, рубцы, хирургическая коррекция, глюкокортикоиды, стенты.

Для цитирования: Аникин И.А., Еремин С.А., Шинкарева А.Е. Рубцовые процессы в наружном слуховом проходе и методы их коррекции. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 61–66. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.61-66

Review

Cicatricial processes in the external auditory canal and methods of their correction

I.A.Anikin[✉], S.A.Eremin, A.E.Shinkareva

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russia, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaia, d. 9
✉ dr-anikin@mail.ru

Abstract

In the literature review, the scar processes of the external auditory canal (EAC) are examined from the point of view of their formation, their surgical correction and conservative treatment. Various surgical techniques are presented that form an idea of the elimination of atresia of the EAC. Since resection of atretic tissue is associated with the risk of restenosis, various techniques for the plasticization of the EAC are presented, which reduce the possibility of restenosis. Despite the success of surgery, the percentage of relapses is still high, so we propose our own modification of the existing technique, which reduces the number of re-operations to 10%. Existing types of stenting materials of the EAC are considered. The use of stents allows you to keep the size of the EAC after surgery. The variants of conservative treatment are given: injectable glucocorticosteroids, growth factors, promising drugs, laserotherapy. Despite the achievements of modern medicine, the problem of repeated occurrence of atresia remains relevant and requires further development of integrated approaches in its treatment.

Key words: atresia, external auditory meatus, scars, surgical correction, glucocorticoids, stents.

For citation: Anikin I.A., Eremin S.A., Shinkareva A.E. Cicatricial processes in the external auditory canal and methods of their correction. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 61–66. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.61-66

Снижение слуха является важной медико-социальной проблемой, существенно влияющей на качество жизни пациента и приводящей к нарушению социальной функции человека. Хирургическая реабилитация таких пациентов – задача для оториноларингологии в связи с тем, что любые хирургические вмешательства неизменно влекут за собой процессы репарации раны и шрамообразования. При этом некоторые пациенты сталкиваются с проблемой нарушения ранозаживления и образованием гипертрофических или келоидных рубцов. Избыточное рубцевание может приводить к нарушению послеоперационных анатомических соотношений и стать основной причиной неудовлетворительного результата, значительно снизив слух пациента [1].

Вследствие анатомической узости наружного слухового прохода (НСП) и особенностей его конфигурации даже небольшое разрастание рубцовой ткани способно резко сузить его, создавая препятствия для физиологической эвакуации эпителия и вентиляции. Длительная воспалительная реакция в послеоперационном периоде приводит к стенозированию или полному заращению просвета НСП путем формирования фиброзной ткани [2, 3]. Процессы ранозаживления наружного уха с трудом поддаются конт-

ролю и имеют высокую вероятность повторного возникновения. Поиск оптимальных методов хирургических вмешательств и тактики ведения пациентов с рубцовыми процессами актуален в современной медицине.

Приобретенная атрезия НСП по своей сути является шрамом, поэтому знание клеточного состава ткани и механизмов, происходящих в ней, несомненно, важно в лечении патологического состояния. В начале процесса эпителизации и синтеза коллагена количество клеточных элементов в физиологическом шраме начинает постепенно снижаться. Миофибробласты появляются лишь на временной основе, сокращают рану и затем полностью исчезают. В нормальной рубцовой ткани коллаген находится в середине дермы. Соединительная ткань обнаруживается в больших количествах, чем обычно, что сопровождается многочисленными новообразованными кровеносными сосудами, расположенными вокруг узловых структур. Воспалительные явления со временем стихают, что объясняет регрессирование со временем. В отличие от нормального процесса ранозаживления формирование гипертрофических рубцов возникает вследствие нарушения в том числе временных характеристик описанных процессов. Патологические пролиферативные рубцы содержат большее ко-

личество клеток «незрелой» ткани в течение гораздо более длительного времени, чем физиологические. При этом они образуют узловые структуры, содержащие фибробласты, мелкие кровеносные сосуды и мелкие коллагеновые волокна, случайно упорядоченные, располагающиеся только в более поверхностных слоях кожи. Келоидные рубцы содержат воспалительный инфильтрат, стимулирующий повышенный синтез межклеточного матрикса фибробластами, а значит, и коллагена, который, в свою очередь, имеет тенденцию замещать всю ретикулярную дерму, а не только ее средние отделы. Формирующиеся гипертрофические и келоидные рубцы включают в себя большое количество поверхностных новообразованных кровеносных сосудов и не регрессируют со временем.

Важно отметить, что шрамы являются гипоксическими тканями. В физиологическом шраме процесс заживления (апоптоз миофибробластов) начинается примерно через 12 дней после травмы, приходя к пиковой точке к 20-му дню; в гипертрофических рубцах вследствие повышенного синтеза межклеточного матрикса, образования коллагена и кровеносных сосудов он достигает пика только через 19–30 мес после травмы. Так как шрамы имеют полностью дезорганизованную архитектуру, которая частично объясняет, почему они функционально неполноценные, то и их толщина напрямую определяет как нарушение функционирования органа, так и длительность окончательного их формирования [4].

Классификации приобретенных заращений НСП, разработанные позже первой классификации по Work (1950 г.), в частности Bonding и Tos, разделяют приобретенную атрезию НСП как на отделы, в которых возникла атрезия, так и по ее толщине. При разделении атрезий и стенозов НСП по толщине выделяют мембранозную и плотную (фиброзную) атрезии. Плотный тип начинается с образования грануляционной ткани, которая заполняет слуховой проход, начиная с барабанной перепонки, а затем быстро распространяется в латеральную сторону. Позже она превращается в плотную волокнистую соединительную ткань. Мембранозный тип представляет собой локальное раздражение кожи по всей окружности прохода с развитием воспаления, а впоследствии грануляций, концентрически сужающих его. При этом тонкие мембранозные атрезии обычно не вызывают затруднений в лечении, тогда как распространенные мембранозные и любые плотные атрезии создают значительную проблему для отохирурга. В зависимости от расположения атрезии в перепончато-хрящевом или костном отделах НСП по-разному происходит процесс репарации раны, зависящий от анатомических особенностей [5].

На сегодняшний день не существует единого мнения относительно оптимального хирургического вмешательства или ведения пациентов с приобретенной атрезией НСП. Тактика лечения данных пациентов включает хирургические, консервативные и слухоулучшающие методы [6].

Хирургическая методика устранения приобретенной атрезии может стать одной из самых сложных операций, выполняемых отохирургами. Оперативное устранение рубцовых изменений НСП может включать в себя не только меато- и каналопластику, но и ликвидацию сопутствующей патологии других отделов уха, в том числе тимпаноластику, оссикулоластику. Исход всей работы хирурга в отдаленном периоде будет напрямую зависеть от сохранения НСП приданной ему в процессе операции формы. Именно в связи с высоким риском повторного заращения слухового прохода каналопластика считается сложной методикой [7, 8].

Хирургическая техника устранения атрезий и стенозов НСП, не прибегающая к радикальной операции на ухе, начала формироваться только в 1965–1966 гг. (K. Simonton, M. Paparella) [8, 9]. С тех пор основные принципы опера-

тивного вмешательства остались прежними, однако были предложены многочисленные модификации пластики НСП [5, 8, 10]. Основные технические сложности заключаются в удалении рубцовой ткани, расширении костного канала и закрытии его кожными лоскутами, которые могут варьироваться в зависимости от опыта и предпочтений хирурга. Авторы сходятся во мнении, что удаление фиброзной ткани без реконструкции кожи неэффективно и приведет к рестенозированию [10, 11]. Основные этапы операции состоят в удалении фиброзной ткани, максимальной костной каналопластике и меатопластике. Удаление фиброза производится поэтапно вместе с расширением костного канала. Полное удаление всей фиброзной ткани обязательно, особенно в переднем меатотимпанальном углу, так как неполное удаление может способствовать рецидиву. Хирургами используются как трансканальные доступы, так и хирургия через заушный подход [5, 10].

В связи с тем, что хирургическая коррекция неизбежно приводит к потере части кожи, хирургами разрабатываются разные способы трансплантации кожных лоскутов в НСП с целью максимально сократить неприкрытую раневую поверхность. Кроме классической методики забора свободного кожного аутоотрансплантата, описанной ранее, предложен альтернативный метод закрытия костного канала с использованием эллиптического кожного трансплантата с полной толщиной, взятого из заушной области, около 1 см в ширину и по всей длине постаурикулярного разреза (4–5 см). Полная толщина трансплантата не сокращается по сравнению с расщепленным лоскутом и заживает лучше, но сильно суживает просвет НСП. Обязательно полностью покрывается оголенная кость, и края лоскута должны хорошо контактировать с оставшейся кожей. Самая тонкая часть трансплантата используется для охвата всей барабанной перепонки и простирается до задней стенки костного канала. В случае если целостность барабанной перепонки была нарушена после удаления фиброзной ткани, это покрытие закроет возможную перфорацию. Трансплантация кожного лоскута на голую кость всегда затруднительна, поэтому частичная потеря участков кожного покрова возможна при заживлении вторичным натяжением. После операции НСП тампонируется. Тампонада удаляется через 10 дней. Пациент использует антибактериальную мазь до полного заживления слухового прохода. В среднем процент положительных результатов после хирургического вмешательства разными способами составляет до 60%. Однако данные приведены на единичных наблюдениях или малом их количестве, с сильными временными границами [10].

Методики трансплантации кожи в НСП могут быть изменены путем применения ультратонкого (0,6 мм) кожного трансплантата с расщепленной толщиной, полученного ретроаурикулярно с использованием электрического дерматома. Трансплантат имеет множественные треугольные расширения на одном конце, обеспечивающие полный охват барабанной перепонки. Такая толщина предпочтительна, по мнению хирургов, так как это гарантирует оптимальную толщину покрытия оголенной кости НСП и барабанной перепонки для устранения риска избыточного гранулирования, фиброза и ретракции, в меньшей степени сужая просвет НСП [3].

Известен также способ устранения атрезии НСП, включающий формирование двух Z-образных лоскутов на питающей ножке из кожи ушной раковины и эпидермиса атрезии, иссечение атрезии крестообразным разрезом и удаление ее по частям. При этом фиброзную ткань отсекают от стенок слухового прохода двумя перпендикулярными разрезами, направленными под 45° по отношению к первым кожным разрезам. Ткань атрезии разделяют на 4 части и последовательно удаляют, затем кожные лоскуты возвращают по Z-пластике. Недостатком данного способа

является то, что он применим только к небольшим атрезиям ввиду невозможности полноценной укладки Z-лоскутов на значительном протяжении и выполняется только при латеральном расположении атрезии [12].

Иная методика предполагает использование трансканального доступа с последовательным иссечением атрезии через крестообразный разрез с последующим укладыванием тонкослойных трансплантатов на место оголенных тканей и возвратом тонкослойных кожных лоскутов. Недостатками данного способа являются: формирование концентрического рубца, способствующего рестенозу; сохранение полости наружного слухового провета в пределах нормальной анатомии без его расширения также увеличивает риск рестеноза, не позволяет добиться надежного крепления кожных лоскутов; при узком слуховом проходе доступ сложен из-за необходимости иссечения значительного объема мягких тканей [13].

Другие модификации включают забор трансплантата разной толщины с боковой поверхности бедра. Вначале укладывается неповрежденная кожа НСП, затем трансплантат, разрезанный на 3 лоскута, полностью покрывает оголенные участки кости [7, 14]. Сообщается, что более толстые трансплантаты имеют тенденцию скручиваться, что затрудняет их укладку и увеличивает риск развития холестеатомы [7].

Некоторые авторы предпочитают перемещение кожного лоскута с поверхности плеча. Путем бокового рассечения кожи слухового прохода фиброзную ткань удаляют. Трансплантат разрезают на 2 отдельные части; каждая перфорируется для выхода жидкостного содержимого. Один трансплантат помещается на переднюю стенку слухового канала, а другой – на заднюю. Оба лоскута накладываются на барабанную перепонку. Долгосрочная частота рестеноза составляет 13,8% [15]. Или же полоска кожи устанавливалась вплотную на марле вазелина, которая удалялась после перемещения участка, а слуховой проход тампонировался. Авторы методики указывают на 29% рецидивов атрезии после такого лечения, однако сомнительным выглядит удобство этого способа для самого пациента [11].

Различны также и методы расположения трансплантатов. Наиболее эффективными считаются радиальная установка кожных лоскутов (с полной толщиной или истонченных) и максимальное сохранение кожи НСП. Наименьшая частота рецидива при соблюдении этих параметров находится в пределах 20,8% [16].

Важным в хирургии НСП является максимальное устранение узких, плохо вентилируемых и склонных к рестенозированию участков НСП. Широко распространенные ранее методики устранения атрезий, включающие в себя выполнение радикальной операции с целью максимального расширения просвета НСП, в настоящий момент не используются и замещены более современными техниками. При этом многие хирурги стараются минимизировать доступ и используют трансканальные подходы, что зачастую приводит к невозможности активной работы в просвете НСП, особенно в переднем меатотимпанальном углу и ограничивает хирурга. Наиболее целесообразным представляется использование заушного доступа [5].

Одной из таких наиболее современных методик является способ устранения атрезии, предложенный I. Dhooge и соавт. Она базируется на наиболее широко используемых в хирургии костного отдела НСП подходах и включает обязательную костную каналопластику с созданием широкого костного канала. Задняя стенка НСП при ней расширяется бором до ячеек сосцевидного отростка. Устраняется выступ передней костной стенки НСП. Остальные стенки также частично расширяются. Далее проводится пластика кожного лоскута с расширением и частичным удалением хрящевой части НСП. Используя 3 разреза, частично

покрывается задняя костная стенка. Оставшаяся кожа частично покрывает переднюю стенку [10]. Однако медиальная часть НСП при такой методике, а особенно передний меатотимпанальный угол, остается обнаженной или покрывается свободными кожными трансплантатами, а отсутствие питания для трансплантатов приводит к сохранению высокой частоты рестенозов. Использование этой методики позволило сократить процент рестенозов до 17,6% в отдаленном периоде, но наличие других патологий (оторея, незначительные стенозы) привело к снижению результативности до 58,8% положительных результатов [10].

На основании данного метода в ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» была разработана методика устранения мягкотканой атрезии костного отдела НСП, особенность которой заключается в снижении рисков повторного возникновения атрезии за счет создания просвета НСП с размерами, значительно превышающими его анатомическую норму, формирования широкого переднего меатотимпанального угла и заполнения его поверхности за счет удлиненного кожного трансплантата на питающем основании из передней костной стенки НСП. Первоначально через заушный доступ производится отсепаровка самой атретической ткани от костного массива и барабанной перепонки, что позволяет сохранить кожу НСП и кожу, покрывающую атрезию, интактными. Частично снимаются боры навесы задней и нижней стенок НСП в костном отделе. В получившемся блоке кожи НСП с атретической тканью выполняют разрез на границе перепончато-хрящевого и костного отдела по задней стенке и кожу истончают путем постепенного иссечения фиброза. После истончения кожи НСП и иссечения атретической ткани продолжают отсепаровку кожи от передней стенки.

Борами производится значительно большее, по сравнению с нормальной анатомией, расширение костного просвета НСП за счет удаления костного массива нижней, передней и верхней его стенок, а также сохранившихся навесов задней стенки. Это создает просвет НСП значительно шире изначального анатомического (более 1 см в диаметре). При этом во время удаления костного массива передней костной стенки производится расширение переднего меатотимпанального угла путем удаления всей костной стенки НСП почти до суставной сумки височно-нижнечелюстного сустава с сохранением лишь тонкой костной пластинки меньше или равной 1 мм, что позволяет расширить его на угол 90° или более, устранив этим наиболее узкий и склонный к стенозированию участок НСП. Из кожи НСП создается лоскут на питающем основании из передней его стенки и укладывается непосредственно в меатотимпанальный угол, на барабанную перепонку и передневерхнюю стенки НСП. Оголенные участки кости НСП при необходимости могут быть прикрыты свободными перемещенными аутодермальными лоскутами или силиконовыми протекторами. Применение этого способа у 20 пациентов позволило добиться, в сочетании с консервативной терапией, снижения риска рестенозирования через 1 год до 10% [17].

Значительно отличается от устранения атрезии НСП в костном отделе хирургия его перепончато-хрящевого отдела. Большинство методик предлагает иссечение атретической ткани в пределах нормальной анатомии НСП с сохранением его перепончато-хрящевого отдела и высокой вероятностью рецидива в отдаленном послеоперационном периоде [5]. Высокие риски рестенозирования могут быть обусловлены длительным заживлением, связанным с воспалительными реакциями, протекающими в перепончато-хрящевом отделе, особенно при развитии хондроперихондрита. Для исключения таких реакций в ФГБУ СПб НИИ ЛОР был разработан способ устранения атрезии НСП в перепончато-хрящевом отделе. Особенность его в том, что при устранении атрезии полностью иссекаются не только фиб-

розная ткань, но и хрящ из основания ушной раковины, а также хрящи всех стенок перепончато-хрящевого отдела. Этот подход позволяет избежать явления хондроперихондрита в послеоперационном периоде и снижает риск рестеноза. При этом на границе просвета НСП дистально в костном отделе формируются фрезевые отверстия, к которым подшиваются кожные лоскуты на питающем основании, сохранившиеся после удаления атрезии и хрящей. Эти кожные лоскуты «на ножке» позволяют исключить использование свободных перемещенных кожных лоскутов, возможность концентрического стеноза, а их фиксация к кости исключает смещение в послеоперационном периоде. При использовании этого метода у 15 пациентов не было зафиксировано ни одного случая значимого рестеноза при наблюдении более 1 года [1, 18].

К сожалению, далеко не всех пациентов возможно наблюдать после операции, особенно в течение долгого периода. В связи с этим были разработаны методики стентирования НСП. Размещение стентов имеет преимущества с точки зрения предотвращения чрезмерного образования грануляционной ткани в дополнение к поддержанию ширины слухового прохода до адекватной эпителизации раны. Исследования показывают благоприятные результаты при размещении стента. Несмотря на то, что традиционные губки или марля также могут обеспечить поддержку конфигурации слухового прохода для предотвращения стеноза, они приводят к эффекту окклюзии, плохим дренажу и вентиляции. Было высказано предположение, что размещение стента следует начинать через 4–8 нед после повторной эпителизации, так как этот период также важен для контроля роста грануляционной ткани. Учитывая, что заживление вторичным натяжением длительно, стент зачастую устанавливают на длительный срок – 6 мес или более [14].

Разработано несколько видов стентов. Один из них – катетер Фолея, который устанавливается через 5 нед после операции, модифицированный путем соединения дистального и проксимального конца. Размер катетера определяли согласно диаметру НСП пациента. Дистальный конец катетера был спроектирован так, чтобы войти в костную часть прохода, а проксимальный – в хрящевую. Пациент самостоятельно удалял для очистки и повторно устанавливал стент через 1 мес после размещения. Продолжительность размещения катетера составляла 6 мес и более [14].

Сообщается о разработке акрилового стента с поллой трубой для вентиляции и дренажа. Вначале с помощью шпательки был выполнен гипсовый слепок НСП. Отпечаток был получен как единое целое, и сделан каменный гипс. Учитывая цвет кожи, использовался акрил того же оттенка. После изготовления восковой структуры модель замачивали и депарафинировали. Материал шпательки был сформирован вокруг проволоки из нержавеющей стали толщиной в стержне диаметром 3 мм, чтобы сделать отверстие в стенке. После депарафинизации литейную форму упаковывали с помощью термореактивного акрила, а шпателька была вставлена в центр канала. Шпателька с проволокой была убрана, что создало отверстие стента. Акриловый стент был сформирован в соответствии с анатомией ушной раковины. Пациент самостоятельно вынимал стент для очистки. В течение 18 мес признаков рестеноза обнаружено не было [25].

Другой метод предлагает использование хирургической стальной трубки, которая позволяет прогрессивно расширять стенотический НСП, используя устройства с разными диаметрами. Увеличение диаметра слухового прохода происходит постепенно (обычно 1 мм в месяц). Вначале проводят стальной конус подходящей величины, после этого он заменяется туннелем соответствующего размера. Данный подход позволяет сохранить вентиляцию, что приводит к улучшению слуха, уменьшению оторреи и, таким образом, предотвращению инфицирования [26].

Наибольшую распространенность в профилактике и лечении гипертрофических рубцов получили продукты на основе силикона благодаря широкой доступности и удобству применения. Приводятся объяснения, что их воздействие основано на температуре под повязкой, кислородном напряжении и регулировании гидратации [27]. Однако, несмотря на периодические сообщения о положительных данных в клинических исследованиях и популярности в клинической практике, независимый анализ, представленный Cochrane, считает большинство доказательств неубедительными и предвзятыми [21]. Несмотря на отсутствие значимой доказательной базы, силикон широко применяется для стентирования НСП.

Как видно из исследований, несмотря на развитие отоларингологии, повторное развитие атрезии остается частым осложнением данных операций. Это процесс способен значительно снизить эффективность хирургического лечения, в первую очередь слух пациента [7, 19]. Поэтому послеоперационный уход, включающий в себя регулярный туалет НСП, актуальную антибиотикотерапию и процедуры, направленные на скорейшее подавление воспалительных и репаративных реакций, являются необходимыми условиями сохранения положительного результата операции [7, 10]. Важно понимать, что использование консервативной терапии не может сократить уже сформированный рубец и воздействует только на «несозревшие» ткани, в которых процесс воспаления еще не закончился, поэтому использовать данные методики можно только как профилактические или нивелирующие незначительные дефекты, возникающие в ранние и отдаленные послеоперационные сроки.

Применение местных инъекционных глюкокортикостероидов для лечения гипертрофических и келоидных рубцов уже давно известно хирургам. Считается, что кортикостероиды уменьшают образование рубцов с помощью ряда механизмов: подавляют воспаление, ингибируют рост фибробластов и синтез коллагена; вызывают вазоконстрикцию, тем самым ограничивая оксигенацию раны и питание; воздействуют на трансформирующие факторы роста (ТФР- β_1 и ТФР- β_2) и коллаген в кератиноцитах; стимулируют дегенерацию коллагена. Наиболее часто используется триамцинолон. Ряд исследований сообщил о перемной эффективности препарата (50–100%), рецидив рубцовой ткани варьируется от 9 до 50% [15, 20]. Другие авторы указывают на полное сглаживание рубца при применении данного препарата либо без его повторного образования, либо с 15% случаями рецидива [21]. Существует мнение о комбинированном применении триамцинолона с 5-фторурацилом. Комплекс данных препаратов позволил сократить рубец более чем на 50% примерно у 80% пациентов, обеспечивая регресс шрама быстрее, чем изолированное применение триамцинолона [22, 23]. Поэтому на данном этапе триамцинолон предлагается в качестве препарата 1-й линии для лечения гипертрофических и келоидных рубцов. Несмотря на эффективность данного подхода в консервативном лечении рубцов НСП, проведенных исследований недостаточно, чтобы определить точный механизм действия инъекционных препаратов и выявить необходимое количество объективных параметров эффективности [21, 24].

С развитием науки и технологий лазеры прочно вошли в хирургическую среду как метод воздействия на ткани. Лазерный свет может использоваться для предотвращения и лечения гипертрофических или келоидных рубцов. Первые лазеры использовали эффект абляции. Применялись CO₂-лазеры, YAG-лазеры. Но ни один из них не влиял на заживление ран и оба вызывали побочные реакции, включая ожоги, сопровождаемые в дальнейшем повышенной пролиферацией и шрамообразованием, поэтому были выделены альтернативные подходы [28]. Импульсный лазер

585 нм представляется в литературе как безопасный выбор для лечения гипертрофических и келоидных рубцов, снижающий эритему шрама и объем рубцов [29]. Фракционная лазерная терапия и интенсивный импульсный свет также используются в клинической практике. Неаблятивные лазеры более предпочтительны с точки зрения безопасности и эффективности. Они вызывают локализованное тепловое повреждение и эпидермальный некроз над термическими зонами, разделенными неповрежденной тканью. Интактная ткань, окружающая каждую термическую зону, служит резервуаром нормальных дермальных и эпидермальных клеток, которые мигрируют к поврежденным тканям для эффективного и быстрого лечения. Тем не менее почти нет доказательной базы в поддержку интенсивной импульсной светотерапии [21].

С помощью новых современных методик ученые все глубже проникают в суть механизмов заживления ран, открывают новые молекулы и вещества, способные регулировать репарацию. В последние годы был создан новый препарат, способствующий регенерации и улучшающий внешний вид шрама после профилактического введения в рану. Он представляет собой человеческий рекомбинантный ТФР- β_3 (Авогермин). Данный препарат инициирует дифференциальные внутриклеточные сигнальные каскады (Smad2 и Smad3), модулирует воспалительную реакцию путем изменения экспрессии белков и снижения количества воспалительных клеток, сокращает число и ускоряет исчезновение из раны миофибробластов, уменьшает чрезмерное осаждение коллагена в ране, влияет на организацию дермы, ускоряет фазы заживления и шрамообразования. Для оптимальной эффективности Авогермин вводится внутрикожно, сразу после повреждения кожного покрова, а затем через 24 ч. Исследования показали, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности. Было выявлено статистически значимое сокращение рубцов при применении препарата в доклинических исследованиях, нескольких двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. Однако после III стадии клинических исследований разработка была прекращена [30].

Существует множество других препаратов и веществ, в том числе эндогенных, влияющих на шрамообразование. Инсулин, Митомидин-С, местный тамоксифен, системный метотрексат, местный имихимод, ретиноевая кислота, ботулинический токсин А, кальциневрин. Ингибиторы и блокаторы кальциевых каналов были испытаны только спорадически и в немасштабных исследованиях (некоторые рандомизированные), хотя показали некоторую эффективность в лечении рубцов. Наиболее перспективным выглядит одноцентровое двойное слепое стандартное и плацебо-контролируемое рандомизированное исследование для изучения эффективности терапевтического внутрикожного введения рекомбинантного интерлейкина-10. Пациенты, получавшие лечение, имели статистически значимое снижение количества рубцовой ткани [21].

Потенциально способен уменьшать рубец недавно разработанный препарат маннозо-6-фосфата, который является мощным ингибитором передачи сигналов ТФР- β_1 и ТФР- β_2 . После положительного клинического исследования (уровень IV) изготовитель исследовал применение маннозо-6-фосфата в фазе II. Хотя это исследование не соответствовало его первичным конечным точкам со статистической значимостью, можно прогнозировать дальнейшее развитие данного препарата [11, 31].

Несмотря на развитие хирургических методик, множество видов консервативного лечения с целью предотвращения формирования гипертрофических рубцов, эффективность данных мероприятий не всегда достаточна для достижения хорошего анатомического и функционального результата. Высокие проценты рецидива атрезии и не-

достаточный уровень слуха иногда требуют поиска альтернативных методов улучшения слуха у пациентов. К ним относятся разные виды слуховых аппаратов.

Распространение получили имплантируемые системы костной проводимости, такие как ВАНА, Vibrant Soundbridge и Bonebridge. ВАНА – это чрескожная имплантируемая слуховая система, встраиваемая в височную кость пациента. Звуковой процессор крепится непосредственно на вживляемый в височную кость имплантат. Он преобразует звуковую энергию в вибрацию, которая передается посредством костной проводимости звука и улавливается улиткой [32, 33]. В отличие от ВАНА, звук, полученный процессором, передается в Bonebridge system через кожу посредством электромагнитного поля. Приемник, вживленный в височную кость, принимает сигнал, направляет его через демодулятор, а затем преобразователь трансформирует звуковую энергию в вибрацию. Использование чрескожной электромагнитной передачи устраняет необходимость в непосредственном контакте имплантата с внешним устройством. Однако оба эти метода стимулируют улитки с обеих сторон, что может привести к нарушению распознавания направления звука [33, 34]. Другой вариант слухового аппарата – Vibrant Soundbridge. В этой системе слуховой процессор передает звуковые сигналы приемнику также через кожу посредством электромагнитного поля, но виброкатушка крепится непосредственно в барабанной полости, что обеспечивает одностороннюю стимуляцию звуковоспринимающего аппарата внутреннего уха и позволяет устранить возможность нарушения ототопики [32].

В качестве альтернативы слуховым аппаратам костной проводимости был предложен слуховой аппарат с использованием хрящевой проводимости. Преобразователь, разработанный для этого метода, передает звук непосредственно через фиброзную ткань и ткань перепончато-хрящевого отдела НСП. Он обладает малой массой, легче фиксируется и его удобнее использовать. Фиброзная ткань, связанная с косточками, обеспечивает дополнительный более эффективный путь прохождения звуковой волны к улитке. Существующие данные свидетельствуют о том, что звук в диапазоне низких и средних частот более действенно передается посредством аппарата хрящевой проводимости через фиброзную ткань, чем аппарата костной проводимости [35, 36]. Развитие слуховых аппаратов может способствовать реабилитации пациентов с атрезией НСП, у которых выполнение хирургического лечения сопряжено с высоким риском повторной атрезии [35]. Несмотря на привлекательность развития такого слухового аппарата, не использующего вживляемых в организм человека частей, данных о дальнейшей его разработке и широком практическом применении в литературе не встречается.

Лечение приобретенной атрезии НСП – сложный и многоступенчатый процесс, включающий как хирургическую коррекцию, так и длительное консервативное ведение пациента с целью контроля рубцового процесса в послеоперационном периоде. Несмотря на достижения современной медицины, проблемы рестенозирования остро стоят перед отохирургами и требуют дальнейшего развития хирургических методик, способов послеоперационной коррекции и ведения пациентов.

Литература/References

1. Аникин И.А., Еремин С.А. Особенности приобретенных атрезий перепончато-хрящевого отдела наружного слухового прохода и эффективность нового хирургического лечения. ПМЖ. 2017; 23: 1703–6. / Anikin I.A., Eremin S.A. Osobennosti priobretennykh atreziy perepochato-khriashchevogo otdela naruzhnogo slukhovogo prokhoda i effektivnost' novogo khirurgicheskogo lecheniya. RMZh. 2017; 23: 1703–6. [in Russian]
2. Namysłowski G, Scierski W, Mrówka-Kata K et al. Surgical treatment of acquired external auditory canal atresia. Otolaryngol Pol 2002; 56 (1): 63–7.

3. Droessaert V, Vanspauwen R, Officiers E et al. Surgical Treatment of Acquired Atresia of the External Auditory Ear Canal. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2017; 21 (4): 343–6.
4. Munteanu AD, Bedereag Helvetica Lightl, NiHelvetica Lightescu C, Florescu IP. Anatomopathological findings in scar: comparative study between different specimens. *Rom J Morphol Embryol* 2015; 56 (1): 283–8.
5. Bonding P, Tos M. Postinflammatory acquired atresia of the external auditory canal. *Acta Otolaryngol* 1975; 79: 115–23.
6. Luong A, Roland PS. Acquired external auditory canal stenosis: assessment and management. *Cur Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13 (5): 273–6.
7. Rex S, Haberman II. Middle ear and mastoid surgery. New York: Thieme, 2004; p. 177–88.
8. Tos M. Руководство по хирургии среднего уха. Т. 3. Томск: СибГМУ, 2007. / Tos M. Rukovodstvo po khirurgii srednego ukha. T. 3. Tomsk: SibGMU, 2007. [in Russian]
9. Paparella MM, Kurkjain JM. Surgical treatment for chronic stenosing external otitis. *Laryngoscope* 1966; 56: 232–45.
10. Dhooge I, D'hoop M, Loose D, Acke F. Acquired atresia of the external auditory canal: long-term clinical and audiometric results aftersurgery. *Otol Neurotol* 2014; 35 (7): 1196–200.
11. Jacobsen N, Mills R. Management of stenosis and acquired atresia of the external auditory meatus. *J Laryngol Otol* 2006; 120 (4): 266–71.
12. Steffensen WH. A method of correcting atresia of the ear canal. *J Plast Reconstr Surg* 1946; 1: 329–31.
13. Eichel BS, Simonton KM. Stenosis of the external auditory meatus secondary to chronic external otitis treated by a simplified surgical method: report of case. *Laryngoscope* 1965; 75: 16–21.
14. Chao-Yin Kuo, Hsin-Chien Chen, Cheng-Ping Shih, Chih-Hung Wang. A Composite Foley Catheter Stent Used to Successfully Manage Recurrent Canal Stenosis Caused by Fibrous Dysplasia of the Temporal Bone. *J Int Adv Otol* 2014; 10 (2): 194–6.
15. Keller RG, Ong AA, Nguyen SA et al. Postinflammatory medial canal fibrosis: An institutional review and meta-analysis of short- and long-term outcomes. *Laryngoscope* 2017; 127 (2): 488–95.
16. Bajin MD, Yilmaz T, Günaydin RÖ et al. Management of Acquired Atresia of the External Auditory Canal. *J Int Adv Otol* 2015; 11 (2): 147–50.
17. Еремин С.А., Аникин М.И., Салихова Г.С. Способ хирургического лечения приобретенной мягкотканой атрезии костного отдела наружного слухового прохода. Материалы V Петербургского форума оториноларингологов России и IV Всероссийского конгресса по слуховой имплантации с международным участием. 2016; с. 97–8. / Eremin S.A., Anikin M.I., Salikhova G.S. Sposob khirurgicheskogo lecheniia priobretЕННОi miagkotkanoi atrezii kostnogo otdela naruzhnogo slukhovogo prokhoda. Materialy V Peterburgskogo foruma otorinolaringologov Rossii i IV Vserossiiskogo kongressa po slukhovo-i implantatsii s mezhdunarodnym uchastiem. 2016; s. 97–8. [in Russian]
18. Аникин И.А., Еремин С.А., Салихова Г.С. Способ хирургического лечения приобретенных атрезий перепончато-хрящевого отдела наружного слухового прохода. Материалы XIX Съезда оториноларингологов России. 2016; с. 208–9. / Anikin I.A., Eremin S.A., Salikhova G.S. Sposob khirurgicheskogo lecheniia priobretennykh atrezii perezonchato-khriashchevogo otdela naruzhnogo slukhovogo prokhoda. Materialy XIX S'ezda otorinolaringologov Rossii. 2016; s. 208–9. [in Russian]
19. Астащенко С.В., Аникин И.А., Еремин С.А., Аникин М.И. Способ устранения латерализации неотимпанальной мембраны у пациентов, перенесших тимпанопластику. *Рос. оториноларингология*. 2012; 2 (57): 19–23. / Astashchenko S.V., Anikin I.A., Eremin S.A., Anikin M.I. Sposob ustraneniia lateralizatsii neotimpanal'noi membrany u patsientov, perenesshikh timpanoplastiku. *Ros. otorinolaringologiya*. 2012; 2 (57): 19–23. [in Russian]
20. Tziotziou C, Profyris C, Sterling J. Cutaneous scarring: Pathophysiology, molecular mechanisms, and scar reduction therapeutics. Part II. Strategies to reduce scar formation after dermatologic procedures. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66 (1): 13–24; quiz 25–6.
21. Stojadinovic O, Lee B, Vouhouis C et al. Novel genomic effects of glucocorticoids in epidermal keratinocytes: inhibition of apoptosis, interferon-gamma pathway, and wound healing along with promotion of terminal differentiation. *J Biol Chem* 2007; 282: 4021–34.
22. Trisliana Perdanasari A, Torresetti M, Grassetti L et al. Intraleisional injection treatment of hypertrophic scars and keloids: a systematic review regarding outcomes. *Burns Trauma* 2015; 26 (3): 14.
23. Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intraleisional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Pak Med Assoc* 2014; 64 (9): 1003–7.
24. Maguire HC Jr. Treatment of keloids with triamcinolone acetate injected intraleisionally. *JAMA* 1956; 192: 325–6.
25. Adhershitha AR, Anilkumar S, Rajesh C, Mohan DC. Prosthetic management of posttraumatic external auditory canal atresia: A rare cause of conductive hearing loss. *J Indian Prosthodont Soc* 2016; 16 (4): 390–4.
26. Tirelli G, Nicastro L, Gatto A, Boscolo F. Stenosis of the external auditory canal: report of four causes and brief review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015; 35 (1): 34–8.
27. Berman B, Perez OA, Konda S et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1291–303.
28. Lecl FM, Mordon SR. Twenty-five years of active laser prevention of scars: what have we learned. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12: 227–34.
29. Alster TS, Williams CM. Treatment of keloid sternotomy scars with 585 nm flashlamp-pumped pulsed-dye laser. *Lancet* 1995; 345: 1198–200.
30. Ocleston NL, Fairlamb D, Hutchison J et al. Avoterm for the improvement of scar appearance: a new pharmaceutical in a new therapeutic area. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18 (8): 1231–9.
31. Viera MH, Amini S, Valins W, Berman B. Innovative therapies in the treatment of keloids and hypertrophic scars. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 20–6.
32. Lo JF, Tsang WS, Yu JY et al. Contemporary hearing rehabilitation options in patients with aural atresia. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 761579.
33. Farnoosh S, Mitsinikos FT, Maceri D, Don DM. Bone-anchored hearing aids vs. reconstruction of the external auditory canal in children and adolescents with congenital aural atresia: a comparison study of outcomes. *Front Pediatr* 2014; 2: 1–7.
34. Manrique M, Sanhueza I, Manrique R, de Abajo J. A new bone conduction hearing implant: surgical technique and results. *Otol Neurotol* 2014; 35 (2): 216–20.
35. Chihiro M, Tadashi N, Hiroshi H et al. Sound transmission by cartilage conduction in ear with fibrotic aural atresia. *J Rehabil Res Dev* 2014; 51 (2): 325–32.
36. Shimokura R, Hosoi H, Iwakura T et al. Development of monaural and binaural behind-the-ear cartilage conduction hearing aids. *Appl Acoust* 2013; 74 (11): 1234–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аникин Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: dr-anikin@mail.ru

Еремин Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: 7shans@mail.ru

Шинкарева Анна Евгеньевна – ординатор отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: kilo-muza@rambler.ru

Применение нового антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита

О.В.Себекина[✉], Н.М.Ненашева

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

[✉]sebekina74@bk.ru

Аллергический ринит (АР) не относится к тяжелым заболеваниям, между тем существенно снижает качество жизни больных, способность к обучению и профессиональной деятельности, нарушает сон. Медицинское значение АР усугубляется его тесной связью с бронхиальной астмой, острым и хроническим риносинуситом, аллергическим конъюнктивитом, экссудативным средним отитом. В связи с этим целями лечения АР являются контроль симптомов и профилактика осложнений. Первую линию терапии АР составляют пероральные антигистаминные препараты. В статье обсуждаются вопросы этиологии, патогенеза и классификации АР, современные принципы и подходы к терапии. Особое внимание уделено роли оральных антигистаминных препаратов и, в частности, новому препарату биластин. Результаты клинических исследований, реальная практика и собственный опыт демонстрируют высокую эффективность и хорошую переносимость биластина в контроле симптомов АР.

Ключевые слова: аллергический ринит, пероральные антигистаминные препараты, биластин.

Для цитирования: Себекина О.В., Ненашева Н.М. Применение нового антигистаминного препарата в лечении аллергического ринита. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 67–72. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.67-72

Review

The efficacy of a new antihistamine in the treatment of allergic rhinitis

O.V.Sebekina[✉], N.M.Nenasheva

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

[✉]sebekina74@bk.ru

Abstract

Allergic rhinitis (AR) does not refer to serious diseases, but significantly reduces the quality of patients' life, their ability to learn and work, causes sleeplessness. AR is aggravated by its close connection with bronchial asthma, acute and chronic rhinosinusitis, allergic conjunctivitis, exudative otitis media. In this regard, the goals of AR treatment are the control of symptoms and the prevention of complications. Oral antihistamines take the first place in therapy of AR. The article discusses such issues as etiology, pathogenesis and classification of AR, modern principles and approaches to the therapy. Particular attention is paid to the role of oral antihistamines and specially to the new drug bilastin. The results of clinical trials, real clinical practice and experience demonstrate high efficacy of bilastin and good tolerance towards this drug in control of symptoms of AR.

Key words: allergic rhinitis, oral antihistamines, bilastin.

For citation: Sebekina O.V., Nenasheva N.M. The efficacy of a new antihistamine in the treatment of allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 67–72. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.67-72

Определение аллергического ринита

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще иммуноглобулин Е – IgE-зависимого) воспаления слизистой оболочки носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее 1 ч двумя или более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко развивающейся anosmией. АР – атопическое заболевание, свидетельствующее о наличии атопического статуса [1].

Эпидемиология и значение

Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость АР за прошедшее столетие возросла в десятки раз. В настоящее время распространенность АР в мире достигает 4–32%, в России – 12,7–35% [2]. АР считается самым распространенным в мире аллергическим заболеванием – им страдают свыше 500 млн человек. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни больного АР ниже, чем пациента с ишемической болезнью сердца. Каждый третий взрослый, каждый четвертый ребенок в России страдают АР. При этом наблюдается тенденция к росту распространенности АР среди населения. Установлена тесная связь между АР и бронхиальной астмой (БА): АР увеличивает в 3 раза

риск развития БА, 80% больных БА страдают АР [3]. Улучшение симптомов АР сопровождается улучшением симптомов сопутствующей БА, ухудшение симптомов ринита ассоциировано с утяжелением и персистенцией симптомов БА. Эта взаимосвязь обусловлена единством триггерных факторов АР и БА. Медико-социальное значение АР переоценить сложно. Он способствует развитию заболеваний ЛОР-органов: в 24% случаев АР считается прогностическим фактором развития острого и хронического среднего отита, в 28% – хронического риносинусита. Кроме того, у детей с АР повышается риск развития гипертрофии глоточной миндалины. По мнению ряда исследователей, операция не может быть первоочередной задачей лечения таких детей. Важно снизить местное воспаление с помощью противоаллергической терапии, чтобы купировать носовые симптомы и предупредить разрастание лимфоидной ткани. Аномалия прикуса встречается в 4 раза чаще у пациентов с нарушением носового дыхания. При персистирующем течении АР изменяется реактивность слизистых оболочек дыхательных путей, присоединяются вторичная бактериальная флора, вирусная инфекция. Как следствие – частые острые респираторные вирусные инфекции [4]. АР является predisposing фактором риска развития более тяжелых, нередко приводящих к инвалидизации заболеваний как у взрослых, так и у детей (см. таблицу) [5].

Сопутствующие заболевания и осложнения АР		
Сопутствующие заболевания и осложнения АР	Встречаемость у взрослых	Встречаемость у детей
Развитие БА	✓	✓
Обострение атопического дерматита		✓
Гипосмия (нарушение обоняния)	✓	✓
Отклонения в формировании лицевого черепа		✓
Аномалия прикуса (перекрестная окклюзия, высокий свод неба)		✓
Полипы носа	✓	✓
Экссудативный отит	✓	✓
Синусит	✓	✓
Гипертрофия глоточной миндалины		✓
Нарушение когнитивных функций	✓	

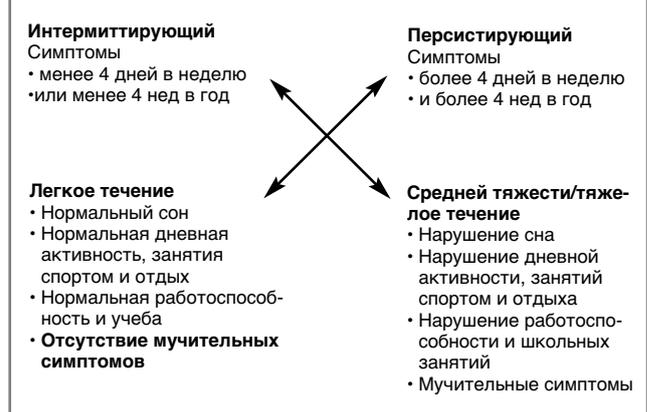
Патогенез, классификация

АР представляет собой модель реактивного механизма аллергической реакции немедленного типа. В основе патогенеза всех аллергических заболеваний лежит аллергическое воспаление – повышенная чувствительность организма, обусловленная иммунологически опосредованной реакцией воспаления. После запуска аллергической реакции и первого контакта с аллергеном развивается ранняя стадия аллергического ответа. При повторном контакте появляются характерные признаки: повышение сосудистой проницаемости, гиперсекреция слизи, сокращение гладкой мускулатуры, зуд. Спустя 3–6 ч возникает поздняя фаза аллергического ответа, для которой свойственны повышение сосудистой проницаемости, сокращение гладкой мускулатуры, агрегация тромбоцитов. Далее формируется поздняя фаза с трансформацией аллергического воспаления в хроническое в виде неспецифической тканевой гиперреактивности, что клинически сопровождается отеком, заложенностью носа и др. [6].

В зависимости от природы патогенетически значимого аллергена АР может быть сезонным и круглогодичным. Сезонный АР возникает в период цветения растений, вызывающих аллергию (обычно весной или летом), и развивается у сенсибилизированных лиц при концентрации пыльцы в воздухе – 10–50 зерен на 1 см³ воздуха. Для возникновения поллиноза пыльца должна обладать легкостью и летучестью (характерно для ветроопыляемых растений), зерна должны иметь диаметр 0,0025–0,25 мм, принадлежать к широко распространенным видам растений. На концентрацию пыльцы в воздухе влияют погодные условия. В связи с этим необходим ежегодный пыльцевой мониторинг. При круглогодичном АР симптомы могут проявляться в течение всего года. В этом случае к этиологическим факторам формирования АР относятся бытовые (аллергены клещей домашней пыли), эпидермальные (животные), грибковые (споры непатогенных плесневых и дрожжевых грибов), инсектные (слюна, экскременты тараканов, клопов, комаров и др.), пищевые (продукты питания), пыльцевые (пыльца растений) [7]. Триггерами АР служат атмосферные поллютанты (выхлопные газы, озон, оксид азота, диоксид серы), табачный дым, вызывающие структурные и функциональные изменения мерцательно-эпителия.

Классификация АР, согласно документу ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact Asthma – Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму) [8], предусматривает интермиттирующее (симптомы менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году) или персистирующее течение (свыше 4 дней в неделю и более 4 нед в году), легкую или среднюю/тяжелую

Рис. 1. Классификация аллергических ринитов (ВОЗ/ARIA, 2008).



степень в зависимости от качества сна, активности в течение дня, работоспособности и выраженности различных симптомов (рис. 1).

Диагностика

Алгоритм дифференциальной диагностики АР включает оценку данных анамнеза, клиничко-лабораторного, специфического аллергологического обследования, сопутствующей патологии. Для выявления причинно-значимого аллергена проводят специальные тесты: кожные пробы, определение специфического IgE в крови, назальный провокационный тест. К дополнительным лабораторным методам относят исследования гемограммы, цитологии назального секрета. В ряде случаев выполняют переднюю риноманометрию, компьютерную томографию, рентгенографию придаточных пазух носа, эндоскопию. В нашей стране существует проблема гиподиагностики АР. Причины: низкая обращаемость пациентов с минимальными симптомами, недостаточность специализированной помощи и схожая с острыми респираторными вирусными инфекциями симптоматика. Многие пациенты с АР не имеют возможности своевременно обратиться к специалисту-аллергологу или годами не обращаются за медицинской помощью. Согласно результатам исследований, период от появления первых признаков болезни до постановки диагноза АР в среднем составляет 8,1 года. При этом только в 12% случаев АР диагностируется в 1-й год от начала заболевания, в 50% – в первые 5 лет [9]. Существуют факторы риска развития АР:

- семейная история атопии;
- курение матери как во время беременности, так и в течение первого года жизни ребенка;
- рождение ребенка в период палинации;
- мужской пол;
- первенец в семье;
- раннее искусственное вскармливание;
- раннее употребление антибиотиков;
- высокая экспозиция бытовых аллергенов (клеща домашней пыли);
- уровень общего IgE > 100 МЕ/мл в первые 6 лет жизни.

Лечение

В настоящее время основными направлениями лечения АР являются элиминационная терапия, фармако- и иммунотерапия. Базовый принцип лечения АР предусматривает элиминацию – устранение аллергена. Для этого необходимо прекратить или максимально сократить контакт с причинно-значимыми аллергенами (гипоаллергенный быт и диета), что способствует значительному снижению лекарственной нагрузки на пациента и риска побочных эффектов. Кроме того, при элиминационных мероприятиях нужно учитывать перекрестные реакции между пыльцевыми и пищевыми аллергенами. Пациентам с АР с осторож-

ностью назначают лекарственные средства растительного происхождения. Больным АР в обязательном порядке требуется санация очагов хронической инфекции для предотвращения развития осложнений. В большинстве случаев лечение проводят в амбулаторно-поликлинических условиях. В международных рекомендациях Praxall изложена новая концепция лечения АР, основанная на контроле симптомов. Критерии (симптомы и качество жизни) предлагается оценивать за последние 4 нед до консультации. Любое отклонение от критериев свидетельствует об утрате контроля. В этом случае может быть рассмотрена терапия step-up [10]. Следует помнить, что сопутствующие АР заболевания, такие как астма, синусит, синдром ночного апноэ, способны влиять на контроль ринита. АР, согласно современной концепции, – заболевание, характеризующееся персистирующим воспалением. Аллергическое воспаление, возникшее в слизистой оболочке носа после контакта с аллергеном, сохраняется длительное время после прекращения его воздействия. Учитывая, что гистамин является основным медиатором, ответственным за формирование большинства симптомов АР и конъюнктивита, антигистаминные препараты (АГП) – средства первого выбора для контроля этих симптомов. Существуют две группы АГП: I поколения (седативные) и II поколения (неседативные).

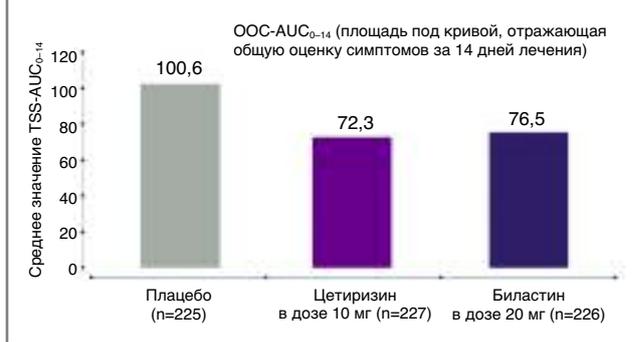
АГП I поколения имеют ряд нежелательных побочных эффектов, обусловленных их низкой специфичностью к H_1 -рецепторам (сухость слизистых оболочек, задержка мочи, тахикардия, повышение аппетита и др.), непродолжительным действием (требуют 2–4-кратного применения), липофильностью и высоким прохождением через гематоэнцефалический барьер (выраженное седативное действие), развитием тахифилаксии (быстрое привыкание и снижение эффекта). Применение АГП I поколения ограничивается их побочными эффектами, а также неблагоприятным, потенцирующим взаимодействием с алкоголем, психотропными и снотворными средствами.

В 1970–1980-е годы на смену АГП I поколения пришли высокоспецифичные и высокоаффинные АГП II поколения, которые в отличие от АГП I поколения практически не имеют седативного эффекта. АГП II поколения лишены недостатков своих предшественников и характеризуются доказанной эффективностью при АР. Опыт применения АГП II поколения позволил Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) в согласительном документе ARIA определить основные требования к блокаторам H_1 -рецепторов:

- селективная блокада H_1 -рецепторов;
- высокий антиаллергический эффект;
- быстрое наступление клинического эффекта и продолжительность действия 24 ч;
- отсутствие тахифилаксии;
- отсутствие клинически значимых взаимодействий с пищей и лекарственными препаратами.

В 2011 г. в арсенале врачей появился новый АГП II поколения – биластин – производное бензимидазол-пиперидина. Биластин является отдельным химическим веществом, а не структурным производным от других соединений этого класса. Стандартная рекомендуемая доза биластина составляет 20 мг однократно в сутки. Препарат имеет некоторые отличия от других представителей своего класса, заслуживающие внимания клиницистов. Прежде всего следует отметить, что в исследованиях *in vitro* была показана высокая специфическая аффинность биластина к H_1 -рецепторам при очень низкой аффинности к другим рецепторам (H_2 , H_3 , H_4 , серотониновым, брадикининовым, М- и адренорецепторам) [11]. По данному показателю биластин в 3 раза превосходит цетиризин и в 5 раз – фексофенадин. Антигистаминный эффект начинается через 30 мин, максимальный эффект персистирует с 30-й минуты до 26 ч.

Рис. 2. Клиническая эффективность биластина при сезонном АР (TSS – шкала общих назальных и неназальных симптомов) [13].



Важной особенностью препарата является то, что он практически не подвергается метаболизму (95% препарата выводится в неизменном виде с мочой или фекалиями) и не взаимодействует с CYP450 [12].

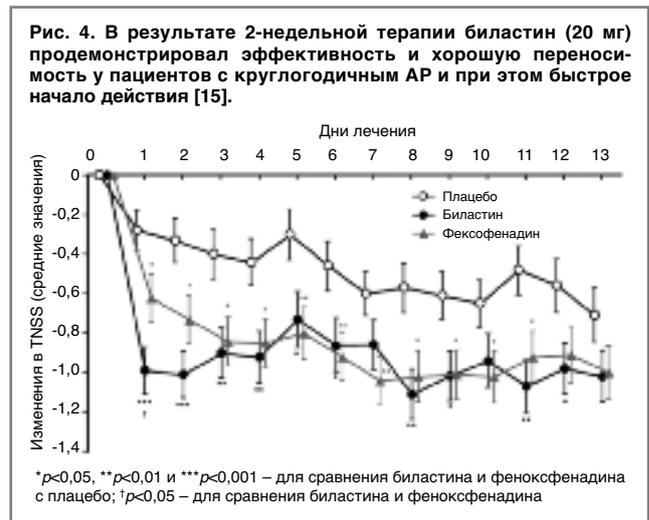
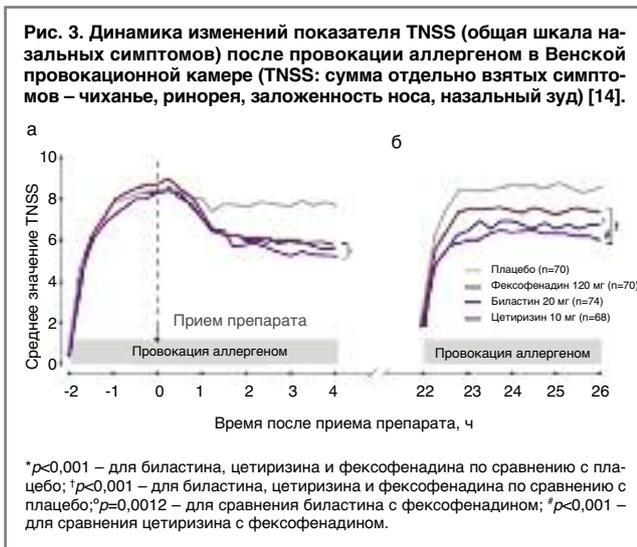
Кроме этого, в исследованиях *in vitro* биластин оказал ингибирующее действие на высвобождение тучными клетками медиаторов воспаления и активацию Th2-лимфоцитов. Биластин подавляет высвобождение не только гистамина, но и интерлейкина-4, фактора некроза опухоли α из клеток и базофилов человека [12]. Эти наблюдения позволяют говорить о противовоспалительных эффектах препарата, возможно, отражающихся и на клинической эффективности.

Эффективность биластина изучали в 118 исследованиях I фазы, 5 – II фазы и 5 – III фазы с участием пациентов в возрасте 11–83 лет с сезонным, круглогодичным АР и хронической идиопатической крапивницей. В сравнительном исследовании биластина и цетиризина у больных сезонным АР эффективность биластина была сопоставима с таковой цетиризина в отношении уменьшения симптомов заболевания через 14 дней терапии (рис. 2). В отношении профиля безопасности биластин продемонстрировал преимущество: на фоне его применения значительно реже, чем при использовании цетиризина и плацебо, развивались такие побочные эффекты, как сонливость (1,8, 7,5 и 2,2% соответственно) и усталость (0,4, 4,8 и 3,1% соответственно) [13].

В другом клиническом исследовании, проведенном в Венской провокационной камере, были продемонстрированы скорость наступления и длительность клинического эффекта биластина [14]. Пациенты подверглись 6-часовой провокации аллергеном в 1-й день, после чего следовала 4-часовая провокация той же концентрацией аллергена на 2-й день. Препараты принимали внутрь однократно, через 2 ч после начала провокации аллергеном в день 1 (время 0). На рис. 3 представлена динамика эффекта биластина 20 мг, цетиризина 10 мг, фексофенадина 120 мг и плацебо и аллергениндуцированного увеличения общей оценки назальных симптомов, которая проводилась каждые 15 мин в Венской провокационной камере. Скорость наступления эффекта была равна 1 ч для всех трех препаратов и между ними не было статистической разницы (см. рис. 3, а).

Вместе с тем на 2-й день (через 22–26 ч после приема препарата) биластин и цетиризин обеспечивали значимую защиту от симптомов аллергии в сравнении с фексофенадином ($p=0,0012$ и $p<0,001$ для биластина и цетиризина соответственно), что свидетельствует о том, что они имеют более продолжительное действие (см. рис. 3, б).

Эффективность биластина при круглогодичном рините была изучена в обширном плацебо-контролируемом исследовании, выполненном в Японии [15]. 765 пациентов были случайным образом распределены для лечения биластином, фексофенадином или плацебо (256, 254 и 255 пациентов соответственно). Среднее изменение в общей



шкале назальных симптомов (TNSS) от базального уровня значительно снизилось в результате лечения биластином и фексофенадином по сравнению с плацебо. Однако среднее изменение от исходного уровня TNSS в 1-й день было существенно больше выражено при лечении биластином по сравнению с плацебо или фексофенадином (рис. 4).

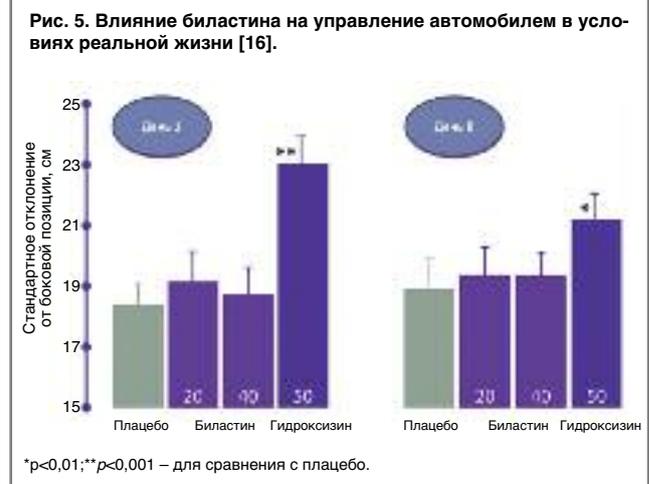
Как уже отмечалось, препарат биластин 20 мг 1 раз в сутки предназначен для симптоматической терапии сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы. Для достижения оптимальной эффективности биластин следует принимать натощак.

Как показали исследования, биластин не нарушает психомоторную работоспособность при одновременном приеме с алкоголем и другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему, не влияет на способность к управлению транспортным средством. В исследовании с участием 22 здоровых добровольцев было изучено возможное влияние биластина в сравнении с плацебо и гидроксизин (АГП I поколения) на способность управлять автомобилем [16]. Проведенные эксперименты убедительно показали, что биластин в дозе 20 и 40 мг не оказывает влияния на концентрацию внимания и способность управлять автомобилем (рис. 5). Исследователи сделали важный вывод: последние данные показывают, что биластин имеет оптимальное соотношение польза/риск, удовлетворяя все условия для обеспечения безопасности водителей, которым нужны АГП, и, следовательно, может считаться АГП выбора для водителей. В связи с этим в настоящее время биластин считается самым неседативным АГП II поколения. Подтверждение этому – результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования I фазы, в котором оценивали возможность оккупации гистаминовых H_1 -рецепторов гистаминергической системы головного мозга биластином и гидроксизин [17]. Показано, что биластин, равно как и плацебо, выводится с помощью активного транспортного механизма, тогда как гидроксизин оккупирует около 50% гистаминовых H_1 -рецепторов головного мозга.

Таким образом, новый АГП биластин является высокоэффективным средством для контроля над симптомами АР. Быстрое и продолжительное антигистаминное действие препарата, высокая специфичность к H_1 -рецепторам и малая аффинность по отношению к другим типам рецепторов приводят к значимому облегчению симптомов АР и конъюнктивита, а хорошая переносимость препарата способствует высокому качеству жизни больных.

Заключение

Симптомы АР свидетельствуют о наличии у больного атопического статуса, способствующего вовлечению в



воспалительный процесс разных органов и систем. Своевременная диагностика, рациональная терапия и профилактика АР предупреждают развитие ряда серьезных осложнений. При лечении АР необходимо применять весь комплекс лечебно-профилактических мероприятий, согласно стандартам, изложенным в национальных и международных согласительных документах, с использованием современных препаратов с доказанной безопасностью и эффективностью. В комплексном лечении АР используют препараты, блокирующие H_1 -рецепторы, поскольку в патогенезе заболевания ведущую роль играет гистамин. Современная стратегия лечения АР базируется на понимании патогенетических особенностей развития аллергического воспаления. Эффективность АГП в купировании таких симптомов, как зуд, чиханье и ринорея, обеспечивается гистаминопосредованным воздействием в раннюю фазу аллергической реакции. Новый высокоселективный блокатор H_1 -рецепторов II поколения биластин применяется в виде таблеток 20 мг 1 раз в день при сезонном и круглогодичном аллергическом риноконъюнктивите и крапивнице. Результаты многочисленных исследований подтверждена не только высокая эффективность биластина, но и его хорошая переносимость, основанная на особенностях метаболизма и минимальном седативном эффекте. Биластин не нарушает психомоторную работоспособность при одновременном приеме с алкоголем и другими препаратами, угнетающими центральную нервную систему, не влияет на способность к управлению транспортным средством. Биластин удобен в применении. Не требует коррекции дозы при любой степени нарушения функций почек и печени и у пожилых пациентов.

Литература/References

1. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М.Хайтова, Н.И.Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа, 2014; с. 20–34. / *Allergologia. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Pod red. R.M.Khaitova, N.I.I'inoi. M.: Farmarus Print Media, 2014; s. 20–34. [in Russian]
2. Снегоцкая М.Н., Геппе Н.А., Дронов И.А. Лечение аллергических ринитов: роль топических антигистаминных препаратов. *Лечащий врач*. 2014; 4: 13–8. / *Snegotskaia M.N., Geppe N.A., Dronov I.A. Lechenie allergicheskikh rinitov: rol' topicheskikh antigistaminnykh preparatov. Lechashchii vrach*. 2014; 4: 13–8. [in Russian]
3. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит. *Практ. пульмонология*. 2014; 1: 2–8. / *Nenasheva N.M. Bronkhial'naiia astma i soputstvuiushchie zabolevaniia: v fokuse allergicheskii rinit. Prakt. pul'monologiya*. 2014; 1: 2–8. [in Russian]
4. Носуля Е.В. Аллергический ринит: новое решение старой проблемы. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2016; 1 (20): 38–9. / *Nosulia E.V. Allergicheskii rinit: novoe reshenie staroi problemy. Effektivnaia farmakoterapiia. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2016; 1 (20): 38–9. [in Russian]
5. Бодня О.С. Фенотипы ринита: дифференциальный диагноз. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2016; 1 (6): 50–62. / *Bodnia O.S. Fenotipy rinita: differentsial'nyi diafnoz. Effektivnaia farmakoterapiia. Allergologia i immunologiya*. 2016; 1 (6): 50–62. [in Russian]
6. Лусс Л.В., Zuberbieg T, Феденко Е.С., Горячкина Л.А. Конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллергических заболеваний». *Consilium Medicum. Экстравыпуск*. 2017, 31 марта; с. 3–7. / *Luss L.V., Zuberbieg T, Fedenko E.S., Goriachkina L.A. Konferentsiia "Aktual'nye voprosy diagnostiki i lecheniia allergicheskikh zabolevanii". Consilium Medicum. Ekstravypusk*. 2017, 31 marta; s. 3–7. [in Russian]
7. Терехова Е.П. Современные методы лечения сезонной аллергии: роль антигистаминных препаратов. *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2016; 1: 14–24. / *Terekhova E.P. Sovremennye metody lecheniia sezonnoi allergii: rol' antigistaminnykh preparatov. Effektivnaia farmakoter. Allergologia i immunologiya*. 2016; 1: 14–24. [in Russian]
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 1–160.
9. Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М., Шевчик Ю.А. Аллергический ринит – сезонная беда, межсезонная проблема. *Рос. аллергол. журн*. 2016; 2: 36–43. / *Fedoskova T.G., Svistushkin V.M., Shevchik Yu.A. Allergicheskii rinit – sezonnaia beda, mezhsezonnaia problema. Ros. allergol. zhurn*. 2016; 2: 36–43. [in Russian]
10. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. *Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология*. 2015; 1 (29): 21–8. / *Nenasheva N.M. Dostizhenie kontroliia allergicheskogo rinita s pomoshch'iu stupenchatoi terapii. Effektivnaia farmakoter. Pul'monologiya i otorinolaringologiya*. 2015; 1 (29): 21–8. [in Russian]
11. Corcostegui R, Labeaga L, Innerarity A et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. *Drugs R D* 2005; 6: 371–84.
12. Church MK. Safety and efficacy of bilastine: a new H(1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 779–93.
13. Kuna P, Claus Bachert UG, Nowacki Z et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (9): 1338–47.
14. Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflamm Res* 2010; 59 (5): 391–8.
15. Kimihiro Okubo, Minoru Gotoh, Mikiya Asako et al. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allerg Int* 2017; 66 (1): 97–105.
16. Jáuregui I, Ramaekers JG, Yanai K et al. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 89–98.
17. Farre M, Perez-Mana C, Papaseit E et al. Bilastine vs. hydroxyzine: occupation of brain histamine H1-receptors evaluated by positron emission tomography in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 970–80.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Себекина Оксана Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sebekina74@bk.ru
Ненашева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Настройка речевых процессоров с применением алгоритмов нейросетевой системы

С.В.Левин^{1,2}, А.Н.Наркевич^{✉3}, Ю.К.Янов¹, С.Г.Вахрушев³, В.Е.Кузовков^{1,3}, Е.А.Левина¹, В.А.Воронов², А.В.Шапорова¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

✉ narkevichart@gmail.com

Результаты операции кохlearной имплантации (КИ) напрямую зависят от качества проведенной операции, реабилитационной программы и настройки системы КИ. У каждого пациента важна максимальная точность проведения этих мероприятий. В случае допущения погрешностей на любом из этапов КИ не будет эффективна вся система реабилитации в целом. У детей раннего возраста и сложных групп пациентов субъективные данные и диагностические занятия с педагогами не могут дать достаточно сведений для настройки речевого процессора. В таких случаях используются объективные методы исследования слуха. Наиболее быстрый и автоматизированный метод объективного исследования, применяющийся в КИ, – телеметрия нервного ответа.

Целью нашего исследования являлось изучение возможности использования нейронных сетей для обработки электрически вызванного потенциала действия у пациентов с КИ.

Материалы и методы. Обследованные пациенты (n=120) были разделены на 2 группы: группа обучения нейронной сети и группа сравнения.

Результаты. Были проанализированы данные обученных нейронных сетей и выбрана сеть с наименьшей ошибкой. Структура сети составила 3 входных нейрона, 3 скрытых нейрона и 1 выходной нейрон. Доля верного прогноза при работе данной сети составила 99,2%.

Заключение. Применение нейросетевой экспертной системы позволяет увеличить информативность телеметрии нервного ответа при настройке системы КИ; оптимизировать параметры настройки речевого процессора для каждого пациента; повысить эффективность реабилитации пациентов после КИ.

Ключевые слова: кохlearная имплантация, обучение нейронной сети, исследование слуха, нейросетевая экспертная система.

Для цитирования: Левин С.В., Наркевич А.Н., Янов Ю.К. и др. Настройка речевых процессоров с применением алгоритмов нейросетевой системы. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 73–76. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.73-76

Original article

Fitting of speech processors using algorithms of the neural network system

S.V.Levin^{1,2}, A.N.Narkevich^{✉3}, Y.K.Yanov¹, S.G.Vachrushev³, V.E.Kuzovkov^{1,3}, E.A.Levina¹, V.A.Voronov², A.V.Shapорова¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaya, d. 9;

²I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41;

³Prof. V.F.Voino-Yasnetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

✉ narkevichart@gmail.com

Abstract

The results of the operation of cochlear implantation directly depend on the quality of the operation performed, the rehabilitation program and the setting of the cochlear implant system. For each patient, the maximum accuracy of these measures is important. But in case of making errors at any stage of cochlear implantation, the entire rehabilitation system as a whole will not be effective. Precise adjustment of the speech processor is very important for young children and complex groups of patients, and subjective data and diagnostic exercises with teachers can not give enough information to adjust the speech processor. In such cases, objective methods of hearing research are used. The fastest and automated method of objective research used in CI is the of a nervous response telemetry.

The purpose of our study was to study the possibility of using neural networks for processing electrically induced action potential in patients with CI.

Materials and methods. 120 patients were examined. The patients were divided into 2 groups: neural network training group and comparison group.

Results. The data of the trained neural networks were analyzed and the network with the lowest error was chosen. The network structure consisted of three input neurons, three hidden neurons and one output neuron. The proportion of the correct forecast for this network was 99.2%.

Conclusion. The application of the neural network expert system allows increasing the informative value of the telemetry of the neural response when tuning the CI; optimize speech processor settings for each patient; improve the efficiency of rehabilitation of patients after CI.

Key words: cochlear implantation, neural network training, hearing research, neural network expert system.

For citation: Levin S.V., Narkevich A.N., Yanov Y.K. et al. Fitting of speech processors using algorithms of the neural network system. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 73–76. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.73-76

Кохlearная имплантация (КИ) в настоящее время является одним из наиболее эффективных методов лечения сенсоневральной тугоухости 4-й степени глухоты. Операция КИ выполняется в крупных медицинских центрах и проводится с очень высоким качеством. Для того чтобы пациент услышал, недостаточно просто провести

операцию. Через 1 мес после операции начинается второй этап КИ – послеоперационная реабилитация. Это самый сложный и длинный процесс для пациента (проводятся исследование слуха и настройка системы КИ, занятия с сурдопедагогами, логопедами, консультации невролога, сурдолога, психолога).

В самом начале реабилитации выполняется включение речевого процессора. Пациент впервые начинает слышать звуки при помощи КИ. На этом этапе важно максимально точно настроить систему КИ. Могут использоваться разные методики настройки процессоров. Все методы настройки можно разделить на субъективные и объективные [1]. Субъективные методы в основном используются у взрослых пациентов [2]. У детей раннего возраста, подростков и сложных пациентов используются объективные методы исследования. Наиболее часто используемый метод – регистрация электрически вызванного стапедального рефлекса. Реже используется телеметрия нервного ответа (ТНО). И еще реже регистрация слуховых вызванных потенциалов на электрические стимулы.

Регистрация стапедальных рефлексов в настоящее время является «золотым» стандартом в настройке КИ. Этот метод зарекомендовал себя очень хорошо и активно используется в педиатрической сурдологии. В норме стапедальный рефлекс является защитной реакцией организма на очень громкие звуки, предохраняющей кортиева орган от повреждения звуком [3]. В случае стимуляции громкими звуками, начиная от 70 децибел над порогом слышимости, у здорового человека включается защитная реакция, которая представлена сокращением стапедальной мышцы в среднем ухе. При ее сокращении резко возрастает акустическое сопротивление звукопроводящей системы и за счет напряжения цепи слуховых косточек – меньше энергии попадает во внутреннее ухо. Такой рефлекс препятствует повреждению рецепторного органа в ответ на громкие звуки [4]. При восприятии громких звуков только с одной стороны – моноурально, за счет перекреста слуховых волокон в центральных отделах слуховой системы сокращение мышц происходит одновременно в правом и в левом ухе – бинаурально. Это свойство используется при настройке речевых процессов КИ. При обследовании при помощи диагностического интерфейса и программы для настройки системы КИ в специальном режиме происходит стимуляция слухового нерва КИ. С противоположного уха при помощи импедансометра – прибора для регистрации акустического сопротивления среднего уха – регистрируется сокращение стапедальной мышцы. Электрически вызванные стапедальные рефлексы определяются на каждом электроде КИ [5]. По данным литературы, электрически вызванные стапедальные рефлексы хорошо коррелируют с максимальными комфортными уровнями настройки КИ. Но у данного метода исследования есть некоторые недостатки. В случае кондуктивной тугоухости на контралатеральном ухе часто стапедальные рефлексы зарегистрировать невозможно.

В случаях, когда электрически вызванные стапедальные рефлексы не регистрируются по каким-то причинам, а получить объективную информацию о состоянии слуха необходимо для качественной настройки системы КИ, используются другие методы исследования [6].

Следующий метод объективной настройки системы – это ТНО. При ТНО проводится регистрация ответов слухового нерва в ответ на электрическую стимуляцию. Во время исследования при помощи программы для настройки проводится стимуляция одного из электродов КИ [7–9]. После стимуляции с соседнего электрода происходит запись электрического возбуждения слухового нерва. При классической регистрации ТНО оценивается возбуждение слухового нерва в ответ на импульсы разной амплитуды [10, 11]. По мере роста амплитуды импульса будет увеличиваться и амплитуда ответа слухового нерва. При обработке результатов строится зависимость амплитуды ответа слухового нерва от амплитуды стимула. При помощи этой зависимости определяются пороговые значения возбуждения слухового нерва. Эти данные используются в настройке [12–14].

Преимуществом использования ТНО является простое применение методики, этот метод не требует дополнительного оборудования, такого как импедансометр или установка для регистрации слуховых вызванных потенциалов. При регистрации нет дополнительных помех, как при записи слуховых вызванных потенциалов, артефакта от мышечного потенциала действия, не мешает спонтанная активность головного мозга. Результаты обследования не зависят от состояния пациента, не обязательно проводить исследования во время сна [15, 16]. Это связано с тем, что записываемый электрод находится в непосредственной близости от слухового нерва и далеко от источников помех.

В настоящее время этот метод в связи с его простотой используется для проведения дистанционной настройки КИ [17, 18]. Недостатками метода является то, что пороги ТНО, полученные классическим способом, недостаточно хорошо коррелируют с искомыми параметрами настройки речевого процессора, такими как максимальная комфортная громкость и пороговые уровни стимуляции. Также недостатком является необходимость в ряде случаев коррекции автоматической обработки результатов после обследования.

Целью нашего исследования являлось изучение возможности использования нейронных сетей для обработки электрически вызванного потенциала действия у пациентов с КИ. Нами был разработан метод обработки данных ТНО, дающий высокую корреляцию с параметрами максимальных комфортных уровней (МКУ) КИ.

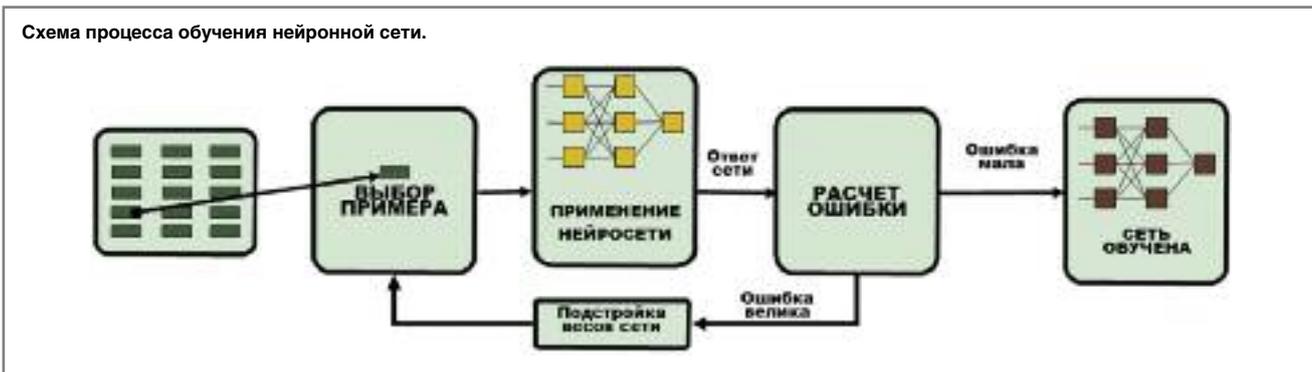
Для определения значения МКУ громкости при регистрации ТНО была использована математическая модель нейронной сети. Искусственная нейронная сеть – это математическая модель, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей, нервных клеток живого организма [19, 20]. Нейронные сети представляют собой систему соединенных между собой действующих виртуальных нейронов. Нейроны представлены в виде нескольких слоев. Чаще всего это входной слой, скрытый слой нейронов и выходной слой. У каждого нейрона в процессе обучения нейронной сети настраиваются параметры его функционирования. Первая настройка параметров нейронной сети происходит в процессе инициализации. Дальше в процессе обучения параметры настраиваются автоматически в зависимости от подаваемых на вход и выход сигналов.

Использование нейронных сетей в нашей жизни встречается постоянно. Эти технологии используются банками для анализа кредитоспособности населения, оценки ситуации на финансовых рынках. Также нейронные сети применяются при различных сложно контролируемых процессах: голосовом управлении компьютером, управлении беспилотными самолетами, в других сферах анализа и принятия решений. Преимуществами нейронных сетей являются единые эффективные принципы обучения, нелинейность моделей, способность решать неформализованные задачи.

Задачи исследования

- Определить наиболее подходящую нейронную сеть для обработки результатов ТНО.
- Определить параметры, необходимые для работы нейронной сети.
- Используя данные ТНО, определить наиболее вероятное значение верхней границы максимальной комфортной громкости на данном канале.

При регистрации данных ТНО мы использовали функцию роста амплитуды и определение пороговых значений, по которым рассчитываются уровни максимальной комфортной громкости на выбранном канале. В процессе обучения нейронной сети на вход подавались необработанные



ные результаты ответа ТНО и заранее определенные опытным путем уровни максимально комфортных уровней громкости, которые должны быть получены у этого пациента. Компьютерная программа, обучаясь, сама создавала алгоритм обработки исходных данных.

Материалы и методы

Были обследованы 120 пациентов. Всем пациентам были выполнены ТНО, регистрация стапедальных рефлексов на электрический стимул и коррекция настройки МКУ по субъективным реакциям. Для обучающей выборки использовалась рабочая программа. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа (85% пациентов) была использована для обучения нейронной сети. Вторая группа – 15% пациентов в обучающей выборке не участвовали и сформировали группу сравнения для оценки эффективности работы нейронной сети после обучения.

В обучающей выборке были представлены данные обследования пациентов, в том числе данные ТНО в электронном виде, заранее определенные опытным путем верхней границы громкости КИ. Общее количество параметров обучающей выборки составило 1420 значений для каждого пациента. Были обучены более 80 нейронных сетей и среди них выбрана лучшая по статистическим показателям. В процессе обучения было проведено несколько итераций обучения каждой нейронной сети. Процесс обучения нейронных сетей представлен на рисунке.

В процессе обучения выбирались параметры нейронных сетей и проводилась предобработка данных, полученных в процессе тестирования. После этого применялась нейросеть, по ответу нейросети рассчитывалась ошибка и подстраивались веса нейронов сети. Такие итерации повторялись для каждого пациента. После того как ошибка становилась незначительной, обучение нейросети заканчивалось. В результате обработки была выбрана та сеть, которая оказалась оптимальной по статистическим показателям. После выбора одной из нейросетей проводился анализ значимости ее входных параметров и впоследствии в работе нейросети принимали участие только значимые параметры.

Результаты

В процессе исследования были полностью обучены 80 нейросетей. Были проанализированы данные сети и выбрана сеть с наименьшей ошибкой. В процессе обучения анализировались входящие параметры. Незначимые в дальнейшем обучении параметры не использовались. Для прогнозирования сетью данных МКУ оказалось достаточно использовать только 3 значимых параметра. Структура сети составила 3 входных нейрона, 3 скрытых нейрона и 1 выходной нейрон. Доля верного прогноза при работе данной сети составила 99,2%.

Заключение

Применение нейросетевой экспертной системы позволяет выполнить целый ряд важных задач:

- увеличить информативность ТНО при настройке КИ;
- оптимизировать параметры настройки речевого процесса для каждого пациента.
- повысить эффективность реабилитации пациентов после КИ.

Наибольший прогнозируемый эффект при использовании обученной нейронной сети достигается у пациентов в младенческом и раннем возрасте, с аномалиями развития и со сложной структурой дефекта. Это связано с тем что у этих групп пациентов невозможно в полной мере использовать субъективные методы исследования и зачастую ТНО является единственным объективным методом, проведение которого возможно у этой группы пациентов.

Литература/References

1. Королева И.В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электродное протезирование слуха). СПб.: КАРО, 2009. / Koroleva I.V. Kohlearnaja implantacija gluhih detej i vzroslyh (jelektroodnoe protezirovanie sluha). SPb.: KARO, 2009. [in Russian]
2. Левин С.В. Сравнительная характеристика объективных методов исследования слуха при аудиологическом скрининге. Рос. оториноларингология. 2009; 1: 81–6. / Levin S.V. Sravnitel'naja harakteristika ob'ektivnyh metodov issledovanija sluha pri audiologičeskom skrininge. Ros. otorinolaringologija. 2009; 1: 81–6. [in Russian]
3. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость – общие принципы медикаментозного подхода. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 64–7. / Levina E.A. Sensonevralnaja tugo-uhoost – obshhie principy medikamentoznogo podhoda. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 64–7. [in Russian]
4. Воронов В.А., Захаренкова О.В., Левин С.В., Левина Е.А. Осложнения после стапедопластики: некоторые подходы к диагностике и лечению. Профилактическая и клин. медицина. 2012; 1: 42–4. / Voronov V.A., Zaharenkova O.V., Levin S.V., Levina E.A. Oslozhenija posle stapedoplastiki: nekotorye podhody k diagnostike i lečeniju. Profilaktičeskaja i klin. medicina. 2012; 1: 42–4. [in Russian]
5. Кузовков В.Е., Лиленко А.С., Сугарова С.Б. Хирургические особенности при проведении кохлеарной имплантации у пациентов с аномалией мондины. Рос. оториноларингология. 2015; 3: 74–77. / Kuzovkov V.E., Lilenko A.S., Sugarova S.B. Hirurgičeskije osobennosti pri provedenii kohlearnoj implantacii u pacientov s anomaliej mondini. Ros. otorinolaringologija. 2015; 3: 74–77. [in Russian]
6. Королева И.В., Пудов В.И., Жукова О.С. Кохлеарная имплантация – новое направление реабилитации глухих. Дефектология. 2001; 1: 17–25. / Koroleva I.V., Pudov V.I., Zhukova O.S. Kohlearnaja implantacija – novoe napravlenie reabilitacii gluhih. Defektologija. 2001; 1: 17–25. [in Russian]
7. Schatzer R, Koroleva I, Griessner A et al. Speech perception with interaction-compensated simultaneous stimulation and long pulse durations in cochlear implant users. Hear Res 2015; 322: 99–106. Epub 2014 Nov 29. DOI: 10.1016/j.heares.2014.11.002
8. Королева И.В., Шапорова А.В., Кузовков В.Е. Разработка критериев и методов оценки эффективности кохлеарной имплантации у детей. Рос. оториноларингология. 2013; 6 (67): 80–6. / Koroleva I.V., Shaporova A.V., Kuzovkov V.E. Razrabotka kriteriev i metodov ocenki jeffektivnosti kohlearnoj implantacii u detej. Ros. otorinolaringologija. 2013; 6 (67): 80–6. [in Russian]
9. Лиленко А.С., Сугарова С.Б., Азизов Г.Р. Новый метод фиксации кохлеарного импланта. Опыт применения. Рос. оториноларингология. 2013; 1 (62): 146–9. / Lilenko A.S., Sugarova S.B., Azizov G.R. Novyj metod fiksacii kohlearnogo implanta. Opyt primeneniya. Ros. otorinolaringologija. 2013; 1 (62): 146–9. [in Russian]
10. Левин С.В., Кузовков В.Е., Астащенко С.В. и др. Развитие телекоммуникационных технологий в кохлеарной имплантации: особенности и перспективы. Рос. оториноларингология. 2012; 4: 154–9. / Levin S.V., Kuzovkov V.E., Astashhenko S.V. i dr. Razvitiye telekommunikacionnyh tehnologij v kohlearnoj implantacii: osobennosti i perspektivy. Ros. otorinolaringologija. 2012; 4: 154–9. [in Russian]

- tie telekomunikacionnyh tehnologij v kohlearnoj implantacii: osobennosti i perspektivy. Ros. otorinolaringologija. 2012; 4: 154–9. [in Russian]
11. Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Левин С.В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация. Рос. оториноларингология. 2009; 2: 102–7. / Kuzovkov V.E., Yanov Yu.K., Levin S.V. Anomalii razvitiya vnutrennego uha i kohlearnaja implantacija. Ros. otorinolaringologija. 2009; 2: 102–7. [in Russian]
 12. Ланцов А.А., Петров С.М., Пудов В.И. Краткое введение в проблему кохлеарной имплантации. Вестн. оториноларингологии. 1998; 2: 9–11. / Lancov A.A., Petrov S.M., Pudov V.I. Kratkoe vvedenie v problemu kohlearnoj implantacii. Vestn. otorinolaringologii. 1998; 2: 9–11. [in Russian]
 13. Пудов В.И. Настройка речевого процессора: пособие для врачей. СПб.: НИИ ЛОР, 2011. / Pudov V.I. Nastrojka rechevogo processora: posobie dlja vrachej. SPb.: NII LOR, 2011. [in Russian]
 14. Левин С.В. Оценка слуховой функции у детей с помощью регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов. Рос. оториноларингология. 2008; 1: 100–4. / Levin S.V. Ocenka sluhovoj funkcii u detej s pomoshh'ju registracii stacionarnyh sluhovyh vyzvannyh potencialov. Ros. otorinolaringologija. 2008; 1: 100–4. [in Russian]
 15. Левина Е.А. Адгезивный отит как следствие воспалительных заболеваний носоглотки и среднего уха. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 77–80. / Levina E.A. Adhesive otitis as a consequence of inflammatory diseases of the nasopharynx and the middle ear. Consilium Medicum. 2014; 16 (11): 77–80. [in Russian]
 16. Пудов Н.В., Пудов В.И. Корреляционная связь между максимально комфортной громкостью и электрически вызванным потенциалом действия слухового нерва у пациентов с кохлеарными имплантами. Амурский мед. журн. 2015; 1 (9): 32–4. / Pudov N.V., Pudov V.I. Korreljacionnaja svjaz' mezhd maximal'no komfortnoj gromkost'ju i jelektricheski vyzvannyj potencialom dejstvija sluhovogo nerva u pacientov s kohlearnymi implantami. Amurskij med. zhurn. 2015; 1 (9): 32–4. [in Russian]
 17. Левин С.В., Сугарова С.Б., Кузовков В.Е. Взаимодействие лор центров при оказании высокотехнологичной медицинской помощи. Рос. оториноларингология. 2011; 1: 105–9. / Levin S.V., Sugarova S.B., Kuzovkov V.E. Vzaimodejstvie lor centrov pri okazanii vysokotehnologichnoj medicinskoj pomoshhi. Ros. otorinolaringologija. 2011; 1: 105–9. [in Russian]
 18. Левин С.В., Кузовков В.Е., Асташенко С.В. и др. Развитие телекоммуникационных технологий: особенности и перспективы. Рос. оториноларингология. 2012; 4: 154–63. / Levin S.V., Kuzovkov V.E., Astashenko S.V. i dr. Razvitie telekommunikacionnyh tehnologij: osobennosti i perspektivy. Ros. otorinolaringologija. 2012; 4: 154–63. [in Russian]
 19. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Корецкая Н.М., Наркевич А.А. Использование прогностических математических моделей для выявления больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2014; 9: 44–5. / Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Koreckaja N.M., Narkevich A.A. Ispol'zovanie prognosticheskikh matematicheskikh modelej dlja vyjavlenija bol'nyh tuberkulezom legkih. Tuberkulez i bolezni legkih. 2014; 9: 44–5. [in Russian]
 20. Назаров А.В., Лоскутов А.И., Нейросетевые алгоритмы прогнозирования и оптимизации систем. СПб.: Наука и техника, 2003. / Nazarov A.V., Loskutov A.I., Nejrosetevye algoritmy prognozirovaniya i optimizacii sistem. SPb.: Nauka i tehnika, 2003. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Левин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР; ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»

Наркевич Артем Николаевич – канд. мед. наук, доцент каф. медицинской кибернетики и информатики ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: narkevichart@gmail.com

Янов Юрий Константинович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, засл. врач РФ

Вахрушев Сергей Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. ЛОР-болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: vsg20061@gmail.com

Кузовков Владислав Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР, доцент каф. ЛОР-болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Левина Елена Алексеевна – канд. мед. наук, врач отд. сурдологии ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Воронов Виктор Алексеевич – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: voronov.ent@yandex.ru

Шапорова Анна Викторовна – врач отд. сурдологии ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Коррекция синдрома постназального затека в контексте биорегуляционной медицины

Л.Ю.Долинина[✉]

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

[✉]liuba2612@mail.ru

В статье представлены два клинических случая коррекции синдрома постназального затека различной этиологии с помощью биорегуляционных лекарственных средств. Применение биорегуляционных препаратов позволило быстро и эффективно повлиять на причины синдрома постназального затека и тем самым нивелировать его симптомы.

Ключевые слова: синдром постназального затека, аденоиды, аллергический ринит, биорегуляционные средства.

Для цитирования: Долинина Л.Ю. Коррекция синдрома постназального затека в контексте биорегуляционной медицины. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 77–79. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.77-79

Case reports

Correction of postnasal drip in the context of bioregulatory medicine

L.Yu.Dolinina[✉]

I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

[✉]liuba2612@mail.ru

Abstract

The article presents two case reports of correction of postnasal drip of various etiologies using bioregulatory medicine. Application bioregulatory drugs quickly and efficiently to influence the causes of postnasal drip and thereby neutralize its symptoms.

Key words: postnasal drip, adenoids, allergic rhinitis, bioregulatory drugs.

For citation: Dolinina L.Yu. Correction of postnasal drip in the context of bioregulatory medicine. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 77–79. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.77-79

Термин «синдром постназального затека», или postnasal drip syndrom обозначает клинические ситуации, характеризующиеся воспалительным процессом верхних дыхательных путей (носоглотки, полости носа, околоносовых пазух), при которых отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в трахеобронхиальное дерево, где происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля [1].

Актуальность проблемы дифференциальной диагностики и лечения синдрома постназального затека подчеркивает тот факт, что данное состояние определяет не самостоятельную нозологическую форму, а является проявлением или итогом основного заболевания ЛОР-органов.

К причинам синдрома постназального затека относят вазомоторный, аллергический и постинфекционный ринит, гипертрофию аденоидов и хронический аденоидит, хронический гайморит, полипозный риносинусит.

При воспалительном процессе верхних дыхательных путей отделяемое из полости носа стекает по задней стенке глотки в гортаноглотку, попадает в вестибулярный отдел гортани, где происходит механическая стимуляция афферентной части дуги кашлевого рефлекса, что и вызывает появление кашля. Стеkanie назального секрета в глотку и гортань в разное время суток проявляется по-разному. Ночью, во время сна, в горизонтальном положении тела эта слизь стекает в гортаноглотку, раздражает рефлексогенные зоны и вызывает кашель. Днем в вертикальном положении тела слизь также стекает в гортаноглотку, но она проглатывается рефлекторно, почти не попадает на надгортанник и голосовые складки и не вызывает кашель [2].

Пациенты предъявляют следующие жалобы: ощущение присутствия секрета в глотке и необходимость прочищать горло перхаживающими движениями; покашливание или постоянный, навязчивый, непродуктивный кашель, особен-

но ночью и утром; могут беспокоить заложенность носа, выделения из носа, чиханье.

При осмотре, как правило, в горле отсутствуют признаки воспаления. Можно увидеть слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки, густой секрет, застойные скопления слизи в задних отделах полости носа (эндоскопически позитивный синдром постназального затека). Возможны гиперемия, атрофия слизистой носа, скопление секрета в носовых ходах, слизистая носоглотки по типу «бульжной мостовой». Могут присутствовать явления фарингита, которые связаны со стеканием патологического секрета из полости носа или околоносовых пазух по задней стенке глотки. Фарингит, развивающийся при затрудненном носовом дыхании, также может быть вызван не только переходом на дыхание через рот, но и злоупотреблением сосудосуживающими каплями [3]. На рентгенограмме придаточных пазух носа нередко регистрируется пристеночный отек или другие признаки синусита. При аускультации легких патологических изменений не выявляется.

С учетом неспецифичности клинической симптоматики лечение данной категории больных представляет значительные трудности, обусловленные необходимостью выявления основного заболевания, а во многих случаях и нескольких нозологий, и требует индивидуального подхода к каждому пациенту и проведения комбинированной терапии.

Концепция биорегуляционной системной медицины подразумевает комплексный подход к лечению острых и хронических заболеваний, основанный на ауторегуляции организма как единой биологической системы.

В основе биорегуляционной системной медицины лежит метод гомотоксикологии, разработанный немецким доктором Г.-Х.Реккевегом в середине XX в., и применение многокомпонентных биорегуляционных препаратов, обладающих комплексным или системным воздействием

на организм. Схемы применения биорегуляционных препаратов сформированы так, что при лечении любого патологического процесса происходит поддержка основных метаболических органов, иммунной системы, коррекция обмена веществ, что способствует восстановлению здоровья организма за счет собственных ресурсов и механизмов.

Ниже представлены два клинических случая биорегуляционной коррекции синдрома постназального затека, возникших в результате хронического аденоидита и персистирующего аллергического ринита.

Случай 1

На консультацию привели ребенка (6 лет) с жалобами на затяжной насморк, который появился на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) и сохранялся в течение 4 нед. Насморк сопровождался затруднением носового дыхания, желтоватыми тягучими выделениями из носа, похрапыванием по ночам, кашлем с небольшим количеством мокроты желто-зеленоватого цвета по утрам. Регионарные (околоушные, подчелюстные, задние шейные) лимфоузлы увеличены, эластичные, подвижные, не спаяны с окружающими тканями.

При эндоскопическом исследовании выявлены гипертрофия аденоидных вегетаций 2-й степени, хронический аденоидит. В клиническом анализе крови отклонений не выявлено.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик родился от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Беременность протекала без особенностей. При рождении: масса – 3300 г, рост – 51 см, закричал сразу; по шкале Апгар – 8/9 баллов. Мальчик находился на естественном вскармливании до 9 мес. Развивался согласно возрастным нормам. Вакцинация проводилась в соответствии с прививочным календарем. Аллергологический и наследственный анамнез без особенностей. Ясли/сад стал посещать с 3 лет. С этого же времени начал часто болеть. По словам родителей и согласно амбулаторной карте с 3 до 5 лет ежегодно наблюдалось более 5 эпизодов ОРВИ.

Клинический диагноз – синдром постназального затека. Гипертрофия аденоидов 2-й степени. Хронический аденоидит.

Были рекомендованы следующие биорегуляционные препараты: Лимфомиозот (капли для приема внутрь) по 5 капель в небольшом количестве воды 3 раза в день за 30 мин до приема пищи, Ангин-Хель (таблетки сублингвальные) по 1 таблетке (рассасывать под языком) 3 раза в день чрез 30 мин после еды и Эуфорбиум композитум (спрей назальный) по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день.

При повторной консультации через 10 дней родители отмечали значительное улучшение самочувствия – почти свободное носовое дыхание, отсутствие выделений из носа и кашля по утрам.

Решено было продолжить лечение биорегуляционными препаратами по поводу гипертрофии аденоидных вегетаций 2-й степени и хронического аденоидита. Были рекомендованы: Лимфомиозот (капли для приема внутрь) по 5 капель в небольшом количестве воды 2 раза в день за 30 мин до приема пищи, Энгистол (таблетки сублингвальные) по 1 таблетке (рассасывать под языком) 2 раза в день через 30 мин после еды. Эуфорбиум композитум (спрей назальный) по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день. Курс 1 мес.

Через 1 мес родители отмечали безусловный положительный эффект. Носовое дыхание свободное. Похрапывание по ночам прекратилось. Регионарные (околоушные, подчелюстные, задние шейные) лимфоузлы уменьшились, эластичные, подвижные, не спаяны с окружающими тканями. Ребенок не болел, при этом посещал детский сад.

При эндоскопическом осмотре отсутствовали признаки хронического аденоидита, выявлена гипертрофия аденоидных вегетаций 1–2-й степени.

Биорегуляционная терапия была продолжена по следующей схеме: Лимфомиозот по 5 капель в небольшом количестве воды 2 раза в день за 30 мин до приема пищи, Эуфорбиум композитум по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день, конституциональный гомеопатический монопрепарат Калькарея карбоника 6 по 5 горошин 3 раза в день.

Контрольное эндоскопическое исследование, проведенное через 2 мес, выявило гипертрофию аденоидных вегетаций 1-й степени, без признаков воспалительного процесса. За время наблюдения и лечения ребенок не болел, посещал детское дошкольное учреждение. Побочных эффектов и нежелательных явлений на фоне применяемых биорегуляционных препаратов зафиксировано не было.

Случай 2

На консультацию обратилась пациентка (18 лет) с жалобами на постоянную заложенность носа, чиханье по утрам, стекание слизи по задней стенке глотки и как следствие навязчивое желание прочищать горло. В течение 2 мес девушка использовала деконгестанты не менее 2 раз в день.

При риноскопии слизистая оболочка носа бледная, отечная, секрет желтоватого цвета, вязкий, определяются слизистые тяжи, тянущиеся из носоглотки.

Из анамнеза известно о наличииотягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям (у мамы – атопический дерматит, у родной сестры – бронхиальная астма) и сенсибилизации к компонентам бытовой пыли (дерматофагоид птерониссимум), пыльце деревьев (береза, лещина) и сорных трав. Предоставлено заключение аллергологического обследования, в том числе и результат анализа крови на общий иммуноглобулин Е – 1230 МЕ/мл. На рентгенограмме придаточных пазух носа определяется пристеночный отек гайморовых пазух.

Диагноз – синдром постназального затека. Аллергический ринит, персистирующий, средней степени тяжести.

Была назначена следующая схема лечения с применением биорегуляционных препаратов:

1. Лимфомиозот (капли для приема внутрь) 30 капель, Нукс вомика-Гомаккорд (капли для приема внутрь) 30 капель, Берберис-Гомаккорд (капли для приема внутрь) 30 капель в одну бутылку питьевой воды объемом 0,7 л. Полученную смесь пить в течение дня небольшими глотками, в промежутках между приемами пищи. Ежедневно.
2. Мукоза композитум (раствор для инъекций) №10 по 1 инъекции внутримышечно 3 раза в неделю.
3. Эуфорбиум композитум (спрей назальный) по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день.

При повторной консультации через 21 день пациентка отмечала улучшение самочувствия – заложенность носа перестала быть постоянной, стала появляться периодически, стекание слизи по задней стенке и желание прочищать горло исчезли. Прекратила использовать деконгестанты.

При риноскопии слизистая оболочка сохраняла бледный цвет, отек уменьшился, был виден слизистый секрет в небольшом количестве, слизистые тяжи отсутствовали.

Решено было продолжить лечение биорегуляционными препаратами:

1. Лимфомиозот (капли для приема внутрь) по 10 капель в небольшом количестве воды 2 раза в день за 30 мин до приема пищи.
2. Энгистол (таблетки сублингвальные) по 1 таблетке рассасывать 2 раза в день через 30 мин после еды.
3. Люффель (спрей назальный) по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день. Курс 1 мес.

При последующей консультации пациентка не предъявляла активных жалоб. Отмечала свободное носовое дыхание, отсутствие чиханья по утрам. Было принято решение о проведении аллергенспецифической иммунотерапии с использованием современных гомеопатических препаратов.

Необходимо отметить, что побочных эффектов и нежелательных реакций при проводимом лечении зафиксировано не было.

Заключение

При синдроме постназального затека биорегуляционные средства могут занимать ведущее место в коррекции симптомов как самого синдрома, так и основного заболевания. Компоненты комплексных биорегуляционных препаратов обладают синергетическим действием, усиливая эффект друг друга и других биорегуляционных средств, за счет чего достигается системность воздействия и высокая эффективность лечения.

Средства биорегуляционной системной медицины могут применяться в качестве основного лечения или в составе комбинированного, сопроводительного лечения основного заболевания и синдрома постназального затека.

Наличие широкого диапазона взглядов на применение биорегуляционных препаратов для профилактики и лечения хронических заболеваний ЛОР-органов позволяет вы-

брать терапевтическую тактику, наиболее уместную в каждом конкретном случае.

Литература/References

1. Авербух В.М., Лопатин А.С. Постназальный синдром. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 101–8. / Averbukh V.M., Lopatin A.S. Postnasal drip. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (10): 101–8. [in Russian]
2. [www://vmede.org](http://vmede.org)
3. Черных А.А. Антигемотоксические препараты в лечении внутренних болезней. СПб: Центр гомеопатии, 2013. / Chernykh A.A. Antigomotoksicheskie preparaty v lechenii vnutrennikh boleznei. SPb.: Tsentr gomeopatii, 2013. [in Russian]
4. Авербух В.М., Лопатин А.С. Медикаментозная терапия при постназальном синдроме на фоне аллергического и вазомоторного ринита. *Рос. аллергологический журн.* 2010; 3: 19–23. / Averbukh V.M., Lopatin A.S. Medikamentoznaya terapiya pri postnazal'nom sindrome na fone allergicheskogo i vazomotornogo rinita. *Ros. allergologicheskii zhurn.* 2010; 3: 19–23. [in Russian]
5. Долинина Л.Ю., Песонина С.П. Гомеопатическая терапия аллергического ринита. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб.: СПбГМА им. И.И.Мечникова, 2011. / Dolinina L.Yu., Pesonina S.P. Gomeopaticheskaya terapiya allergicheskogo rinita. *Uchebno-metodicheskoe posobie dlia vrachei*. SPb.: SPbGMA im. I.I.Mechnikova, 2011. [in Russian]
6. Ильенко Л.И. и др. Дермореспираторный синдром. Учебное пособие. М.: Арнебия, 2007. / Ilenko L.I. i dr. Dermorespiratornyi sindrom. *Uchebnoe posobie*. M.: Arnebiya, 2007. [in Russian]
7. Хайне Х. Учебник биологической медицины. М.: Арнебия, 2008. / Khaine Kh. *Uchebnik biologicheskoi meditsiny*. M.: Arnebiya, 2008. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Долинина Любовь Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. физиотерапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: liuba2612@mail.ru

Приобретенная патология внутреннего уха как фактор, осложняющий хирургический этап кохлеарной имплантации

В.Е.Кузовков^{✉1,2}, А.С.Лиленко¹, С.Б.Сугарова¹, И.В.Костевич¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

✉v_kuzovkov@mail.ru

Кохлеарная имплантация (КИ) является эффективным методом лечения пациентов с высокой степенью тугоухости и глухотой за счет непосредственной электростимуляции волокон слухового нерва с помощью активного электрода импланта, введенного в спиральный канал улитки. КИ представляет собой комплекс мероприятий, включающий три основных этапа: отбор кандидатов, хирургический этап КИ и послеоперационную слухоречевую реабилитацию. Существенное влияние на хирургический этап КИ оказывает приобретенная патология внутреннего уха, сопровождающаяся оссификацией лабиринта.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, сенсоневральная тугоухость, приобретенная патология внутреннего уха, оссификация улитки, кохлеарная форма отосклероза, травма височной кости, синдром Когана, нейросаркоидоз.

Для цитирования: Кузовков В.Е., Лиленко А.С., Сугарова С.Б., Костевич И.В. Приобретенная патология внутреннего уха как фактор, осложняющий хирургический этап кохлеарной имплантации. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 80–84. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.80-84

Review

Acquired pathology of the inner ear, as a factor complicating the surgical stage of cochlear implantation

V.E.Kuzovkov^{✉1,2}, A.S.Lilenko¹, S.B.Sugarova¹, I.V.Kostevich¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Nose, Throat and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaya, d. 9;

²Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

✉v_kuzovkov@mail.ru

Abstract

Cochlear implantation (CI) is an effective method for treating patients with a high degree of hearing loss and deafness as it provides direct electrical stimulation of the auditory nerve fibers, using an active implant electrode inserted into the cochlear duct of the cochlea. CI is a complex of measures that includes three main stages: selection of candidates, surgical stage of CI and postoperative auditory rehabilitation. The acquired pathology of the inner ear, accompanied by ossification of the labyrinth, has a significant effect on the surgical stage of CI.

Key words: cochlear implantation, sensorineural hearing loss, acquired pathology of the inner ear, ossification of the cochlea, cochlear form of otosclerosis, trauma of the temporal bone, Kogan's syndrome, neurosarcooidosis.

For citation: Kuzovkov V.E., Lilenko A.S., Sugarova S.B., Kostevich I.V. Acquired pathology of the inner ear, as a factor complicating the surgical stage of cochlear implantation. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 80–84. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.80-84

В современном обществе все более актуальной становится проблема нарушения слуха, которая независимо от степени выраженности отрицательно влияет на коммуникативные возможности человека [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 360 млн человек в мире страдают от инвалидизирующей потери слуха (потеря слуха в лучшем слышащем ухе, превышающая 40 дБ у взрослых и 30 дБ у детей), из них 32 млн детей. Число больных с нарушением слуха в Российской Федерации превышает 13 млн человек, более 1 млн – дети. Из 1 тыс. новорожденных один ребенок рождается с глухотой. Кроме того, в течение первых 2–3 лет жизни теряют слух еще 2–3 ребенка [2] на 1 тыс. У 14% лиц в возрасте от 45 до 64 лет и 30% старше 65 лет имеются нарушения слуха. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. число лиц с нарушениями слуха увеличится на 30% [3]. Сенсоневральная тугоухость (СНТ) – это полиэтиологическое заболевание, которое нередко является вторичным отражением системной патологии и связано с поражением рецепторов улитки и слухового нерва [2]. Причины потери слуха можно подразде-

лить на врожденные и приобретенные. Врожденная тугоухость может быть вызвана наследственными и ненаследственными генетическими факторами или некоторыми осложнениями во время беременности и родов, включая следующие:

- краснуха, сифилис и некоторые другие инфекции матери во время беременности;
- аномалии развития внутреннего уха;
- низкая масса тела при рождении;
- асфиксия при рождении;
- ненадлежащее употребление лекарственных средств (таких как аминогликозиды, цитотоксические препараты, противомаларийные лекарства и диуретики) во время беременности;
- тяжелая желтуха в неонатальном периоде, которая может приводить к поражению слухового нерва новорожденного ребенка.

Приобретенная тугоухость развивается в любом возрасте и подразделяется на прелингвальную (до развития речи) и постлингвальную (после приобретения коммуника-

тивных навыков). К причинам ее развития относят следующие факторы:

- инфекционные заболевания, включая менингит, корь и паротит;
- хронический средний отит;
- использование некоторых лекарственных средств, таких как препараты, применяемые для лечения неонатальных инфекций, малярии, лекарственно устойчивого туберкулеза и онкологических заболеваний;
- травмы головы или уха;
- кохлеарная форма отосклероза или как результат осложнения стapedопластики;
- болезнь Меньера;
- чрезмерный шум, в том числе на рабочих местах, например от оборудования или взрывов;
- рекреационное воздействие громких звуков, например во время использования персональных аудиоустройств при высоких уровнях громкости и в течение продолжительных периодов времени и регулярное посещение концертов, ночных клубов, баров и спортивных мероприятий;
- аутоиммунные заболевания;
- старение, в частности из-за дегенерации сенсорных клеток;
- хроническое нарушение мозгового кровообращения.

В настоящее время предложено множество способов коррекции недостатка слуховой функции, в том числе кохлеарная имплантация (КИ), которая независимо от возраста является наиболее результативным методом реабилитации пациентов с высокой степенью тугоухости и глухотой. Этот метод подразумевает восстановление слуховой афферентации путем непосредственной электростимуляции волокон слухового нерва с помощью активного электрода импланта, введенного в спиральный канал улитки. КИ в значительной степени улучшает качество жизни пациента, в связи с чем ежегодно, несмотря на высокую стоимость проводимой операции, возрастает число пользователей кохлеарных имплантов [4]. Очевидно, что КИ – не единовременная хирургическая операция, а комплексный, многоэтапный метод реабилитации, включающий в себя отбор кандидатов для проведения оперативного вмешательства, хирургический этап и послеоперационную долговременную слухоречевую реабилитацию (подключение речевого процессора, его неоднократные настройки и занятия с сурдопедагогом по формированию речи) [1, 5]. Эффективность КИ во многом зависит от сохранности и пластичности функции слуховой коры, ее способности обеспечивать центральную обработку информации [6]. Не менее важны возраст наступления глухоты, длительность ее периода, социокультурные условия развития человека после возникновения поражения слуха, а также когнитивные и психологические характеристики личности [7].

Немаловажное значение при хирургическом этапе КИ имеют структурные изменения спирального канала улитки в виде его оссификации, которые в значительной степени затрудняют работу отохирурга [8].

Лабиринт человека состоит из преддверия, системы полукружных каналов и улитки, а также его делят на костный и перепончатый. Первый состоит из эндостального, энхондрального и периостального слоев. Эндост – это кость, выстланная тонким слоем клеток с большими промежутками между ними. Особенность энхондрального слоя заключается в том, что он, достигнув окончательных размеров к 23-й неделе внутриутробного развития, подвергается минимальным изменениям после достижения 2-летнего возраста. Периост состоит из слоистой костной ткани и считается способным к восстановлению [9].

В норме просвет костного лабиринта является постоянным и имеет стабильный размер в течение жизни, однако

при различных патологических состояниях новая неорганизованная костная ткань замещает здоровую или облитерирует пространство внутри костного лабиринта [10].

Под термином «оссифицирующий лабиринтит» (ОЛ) понимается процесс формирования новой костной ткани в просвете костного лабиринта, ведущий к нарушению слуховой и вестибулярной функции. Патологический процесс при лабиринтной оссификации, как правило, не пересекает границы эндоста и не изменяет архитектуру энхондрального слоя [11].

ОЛ чаще всего встречается как следствие воспалительного процесса во внутреннем ухе, которое, в свою очередь, является результатом бактериального менингита и последующего гнойного лабиринтита. Также к патологическим состояниям, сопровождающимся оссификацией лабиринта, относят кохлеарную форму отосклероза, переломы височной кости и такие редко встречающиеся заболевания, как синдром Когана (СК) и нейросаркоидоз.

Независимо от этиологии чаще всего встречается оссификация барабанной лестницы в области базального завитка улитки, при этом наиболее обширное поражение характерно для постменингитных случаев [10].

Менингит является частой причиной развития СНТ высокой степени и глухоты, а также часто сопровождается оссификацией структур внутреннего уха – улитки и полукружных каналов [12].

По данным литературы, до 60–90% глухоты, приобретенной после овладения речью (постлингвальной), связаны с бактериальным менингитом [13].

Основными возбудителями бактериального менингита являются *Hemophilus influenzae* (64%), *Streptococcus pneumoniae* (16%) и *Neisseria meningitidis* (10%). С появлением в 1990 г. вакцин против *H. influenzae* типа В встречаемость бактериального менингита снизилась, и основным его возбудителем в развитых странах стал *S. pneumoniae*, тогда как *H. influenzae* остается ведущей причиной развития менингита в развивающихся странах. Менингит, вызванный *S. pneumoniae*, отличается наиболее pessimистическим прогнозом, приводя к наибольшей смертности, а у 30% оставшихся в живых вызывает постоянную глубокую потерю слуха. Пневмококковый менингит часто приводит к оссификации вследствие воздействия эндотоксина. Развитие оссификации при воздействии *H. influenzae* типа В встречается реже и может быть подавлено кортикостероидами [14].

У 80% пациентов, перенесших бактериальный гнойный менингит, потеря слуха сопровождается оссификацией структур внутреннего уха. По данным D.Seidman и соавт., различная степень оссификации определяется интраоперационно у 70% пациентов, оглохших после менингита.

Оссификация лабиринта является конечным гистологическим результатом воспалительного процесса в лабиринте, приводящим к СНТ, а также к нарушению вестибулярной функции. Помимо оссификации улитки в некоторых случаях происходит дегенерация кохлеовестибулярного нерва. Кохлеарная оссификация, вызванная менингитом, приводит к поражению волосковых клеток, а также к уменьшению числа клеток спирального ганглия. Исследования патофизиологических механизмов потери слуха после менингита предполагают распространение инфекции во внутреннее ухо через водопровод улитки или внутренний слуховой проход.

Считается, что снижение слуха происходит в ранней стадии заболевания и, быстро развиваясь, достигает своего пика в течение 48 ч от начала болезни.

Особое значение для определения хирургической тактики имеют предоперационные результаты компьютерной томографии (КТ) височных костей и магнитно-резонансной томографии (МРТ) среднего и внутреннего уха, кото-

рые позволяют проводить точную визуализацию структур височных костей: улитки, полукружных каналов, канала лицевого нерва, цепи слуховых косточек [15].

Данные предоперационной КТ помогают предварительно определить тактику хирургического лечения и сторону, с которой возможно введение наибольшего числа электродов.

При выявлении по данным КТ височных костей двусторонней оссификации улитки рекомендуют проводить билатеральную КИ, так как процесс оссификации может развиваться и привести к полной облитерации просвета улитки (с неоперированной стороны). При быстроразвивающейся оссификации данные КТ височных костей могут быть достаточными и в ранней стадии процесса. К сожалению, невозможно точно определить, закончился ли процесс воспаления или процесс остеогенеза продолжается.

Преимуществом МРТ является возможность более точного определения стадии процесса (фиброз или оссификация) на основании распределения жидкости во внутреннем ухе [15]. С помощью данного метода диагностики можно выявить минимальные изменения, что является очень важным для своевременной диагностики и проведения операции до развития оссификации структур улитки.

Кохлеарная форма отосклероза – специфическое заболевание, представляющее собой первичное метаболическое поражение костной капсулы ушного лабиринта, выражающееся в особой форме остеодистрофии с преимущественно двусторонним очаговым поражением энхондрального слоя капсулы.

По литературным данным, в среднем у 4,4–12% населения планеты наблюдается гистологический отосклероз, эта форма определяется только по результатам аутопсии, а клиническая форма выявляется у 0,1–2% [16].

Главным образом данные статистики о распространенности клинического отосклероза касаются его стапедальной формы, которая может сопровождаться как кондуктивной, так и смешанной тугоухостью, субъективными ушным шумом и, редко, вестибулярными нарушениями. Имеется большое количество материала об отосклеротическом поражении костной капсулы улитки, проявляющемся только СНТ (кохлеарная форма) [17]. При данном виде тугоухости отосклеротические очаги расположены вне области окон лабиринта (анте- и ретрофенестральные), это и определяет «кохлеарную» форму отосклероза. СНТ в этом случае обусловлена:

- 1) нарушением кальциевого обмена, токсическим влиянием протеолитических ферментов (гидролаз) в отосклеротических очагах и продуктов активной костной перестройки, попадающих в эндолимфу, на слуховые волосковые клетки спирального органа;
- 2) снижением кровотока в улитке вследствие вовлечения в процесс эндостального слоя ее капсулы в области сосудистой полоски [18].

По данным проведенных исследований кохлеарная форма отосклероза встречается у 1,5–2,3% пациентов с хронической СНТ, из них у 10% – с прогрессирующим ее течением [19].

На сегодняшний день выделяют стапедальную (фенестральную), кохлеарную и смешанную формы отосклероза. Эта классификация базируется на характере тугоухости, изменениях среднего и внутреннего уха по КТ височных костей и операционных находках. Также принято выделять активную (отоспонгиозную) и неактивную (склеротическую) стадии заболевания [19]. Процесс резорбции и склерозирования костной ткани зависит от степени биологической активности организма, имеет волнообразное течение и является единым процессом, продолжающимся всю жизнь. Отоспонгиозная стадия, по данным литературных источников, встречается у 10,6% больных отосклерозом, а в последние десятилетия наблюдается увеличение смешанных форм этого заболевания [20].

Диагностический поиск форм, стадий отосклероза строится на анализе жалоб больных, анамнеза заболевания, данных отомикроскопии, камертональных тестов, тональной и речевой аудиометрии, исследования порогов чувствительности к ультразвуку, характера тимпанометрии и акустического рефлекса, данных КТ височных костей. КТ височных костей при толщине среза 0,3–1 мм в 80–95% случаев позволяет определить локализацию, распространенность очагов отосклероза и степень активности процесса [21]. Тщательно выполненная КТ позволяет обнаружить очаги новообразованной костной ткани вокруг овального, круглого окна и/или отосклеротические фокусы в костной капсуле лабиринта. Этот симптом в англоязычной литературе получил название «симптом ореола». Снижение плотности капсулы лабиринта может говорить о начальном или далеко зашедшем процессе деминерализации. Ряд авторов определяют зависимость между размером отосклеротического очага, его локализацией по данным КТ височных костей, порогами костной проводимости и величиной костно-воздушного интервала по результатам тональной аудиометрии [22].

Кроме того, КТ височных костей играет роль в диагностике аномалий и особенностей строения височной кости (широкий водопровод преддверия и улитки, дегисценция верхнего полукружного канала), дифференциальной диагностике отосклероза и остеодистрофий, а также в верификации причин неудачных операций, что может влиять на показания к хирургическому лечению при данной патологии [23].

Результаты диагностики отосклероза во многом определяют тактику лечения больных. При активной его стадии независимо от вида тугоухости показано проведение специфической (инактивирующей) терапии. Сроки хирургического лечения определяются при наличии признаков стихания активности отосклеротического процесса. Проведение стапедопластики в условиях активного процесса опасно из-за интраоперационных осложнений (кровотечение из очагов отоспонгиоза с попаданием крови в преддверие) и реанкилозирования протеза вследствие бурного роста поврежденных очагов [24].

При кохлеарной форме отосклероза рекомендуется проведение КИ, однако наличие оссификации лабиринта, диагностированной на КТ, может значительно повлиять на ход КИ, затрудняя введение активного электрода кохлеарного импланта в спиральный канал улитки [25].

Переломы височной кости встречаются в 22% случаев травм головы и могут вызвать нарушение кохлеовестибулярной функции. Только в 12% случаев при травме головы в височной области одновременно возникают двусторонние переломы височных костей. Переломы височной кости, проходящие через капсулу лабиринта, могут привести к разрушению органа Корти, что спровоцирует СНТ. Поперечные переломы способны вызывать прямую травму капсулы лабиринта, приводящую к разрушению органа Корти и сосудистой полоски, кровоизлиянию во внутреннее ухо и последующему ОЛ. Даже если линия перелома не выявлена при КТ, потеря слуха может быть результатом микропереломов или ушиба улитки [26].

Пациентам с двусторонней СНТ высокой степени и глухотой, вызванной двусторонними переломами височной кости, показана КИ, если не выявлено нарушения функции слуховых нервов и головного мозга [27].

Переломы височных костей традиционно классифицируются как поперечные или продольные, основанные на их отношении к длинной оси височной кости. Около 80% переломов височной кости имеют продольное направление. В этих случаях лабиринт и улитка часто не повреждаются. Напротив, меньшее количество переломов височных костей имеет поперечный тип. Оссификация лабиринта, развивающаяся вследствие травмы лабиринта, мо-

жет затруднять введение электрода, за которым следует неудовлетворительный результат слухоречевой реабилитации, но в нескольких исследованиях показано, что перелом височной кости без смещения не представляет серьезной проблемы для полного введения активного электрода в лестницу улитки [28]. Вероятно, что чем раньше будет выполнена КИ, тем меньше времени для кохлеарного остеонегенеза и, следовательно, тем больше вероятность успешного введения электрода. В случае длительного временного интервала между КТ, проведенной после травмы, и предстоящей КИ, обязательно повторное проведение данного исследования для исключения лабиринтной оссификации и других структурных изменений, которые могут препятствовать успешному размещению электродов. Дополнительно для определения проходимости спирального канала улитки используется МРТ с высоким T2-разрешением [29].

Необходимо обращать внимание на наличие ретрокохлеарных повреждений (слухового нерва, головного мозга). Если у пациента есть двусторонние переломы, проходящие через внутренние слуховые проходы, вариантом выбора в такой ситуации является стволомозговая имплантация вместо КИ.

Осложнения, связанные с КИ после перелома височной кости, совпадают с осложнениями, наблюдаемыми после стандартной КИ. Тем не менее риск послеоперационного менингита и стимуляции лицевого нерва может быть увеличен после посттравматической имплантации из-за дегенераций канала лицевого нерва и капсулы лабиринта, вызванной переломами височной кости.

Несмотря на то что односторонняя КИ обычно обеспечивает хорошее понимание речи в тишине, пациенты с односторонней КИ часто сообщают о трудностях с пониманием речи и локализации звука в шуме. Двусторонняя КИ имеет несколько преимуществ перед односторонней имплантацией, включая улучшение восприятия речи в шуме и звуковой локализации с помощью тени головы, бинаурального шумоподавления и эффектов бинаурального суммирования [30]. У пациентов, оглохших после двустороннего перелома височных костей, двусторонняя КИ может быть лучшим методом восстановления слуха, чем односторонняя.

СК – это редкий аутоиммунный васкулит, характеризующийся рецидивирующим воспалением глаз, ассоциированным с кохлеовестибулярной дисфункцией [31]. Выделяют классическую и атипичную формы СК. Классическая форма, впервые описанная Дэвидом Г.Коганом в 1945 г., характеризуется наличием двустороннего несифилитического интерстициального кератита и кохлеовестибулярной дисфункции, которая обычно является двусторонней и имитирует более распространенное заболевание – болезнь Меньера с тиннитусом, головокружением и СНТ [32, 33]. Кохлеовестибулярные нарушения могут развиваться одновременно или в течение 1–2 лет после появления глазных симптомов [34]. При атипичной форме в процесс могут вовлекаться все структуры глаза, приводя к конъюнктивиту, склериту, увеиту, ретиниту и невриту зрительного нерва. При атипичном СК кохлеовестибулярные симптомы отличаются от эпизодов при болезни Меньера и проявляются более чем через 2 года после манифестации глазных симптомов. Системное заболевание возникает примерно в 70% случаев и включает в себя лихорадку, головную боль, миалгию, артралгию, лимфаденопатию, гепатоспленомегалию, аорит, коронарный артериит, плеврит [32]. Системный васкулит развивается у 10% пациентов и может поражать сосуды любого размера [33]. При гистологическом анализе височных костей у пациентов с СК выявлены атрофия органа Корти, фиброзная и костная пролиферация, вовлекающая улитку и лабиринт, демиелинизация кохлеарного нерва, дегенерация сенсорных рецепторов и опорных

структур улитки и преддверия и эндолимфатический гидропс. Эти гистопатологические данные свидетельствуют о том, что патогенез СНТ может быть связан с иммунологическим механизмом, вторичным по отношению к воспалительной атаке на перепончатый лабиринт.

Кохлеовестибулярная дисфункция требует системных кортикостероидов и, в отдельных случаях, иммунодепрессантов. Несмотря на это агрессивное лечение, примерно у 50–85% пациентов с СК развивается, как правило, необратимая двусторонняя СНТ [32]. Пациентам, у которых слухопротезирование не компенсирует кохлеарный дефицит, показана КИ. Последняя при СК может быть технически сложной из-за тенденции воспалительного процесса индуцировать реакцию эндоста, приводящую к облитерации внутриулитковых структур [35]. По данным литературы, оссификация спирального канала улитки разной степени выраженности встречается от 14 до 50% [32, 33, 36]. Необходимо отметить, что КТ и МРТ являются взаимодополняющими методами диагностики и не исключают друг друга. При этом в небольшом проценте случаев (около 25%) отсутствие оссификации при обследовании может различаться с интраоперационными находками. У пациентов с СК проведение хирургического этапа КИ сопряжено с рядом осложнений, например рецидивом кератита, ишемией лоскута, длительным заживлением послеоперационной раны и повторными эпизодами кожных инфекций или другими локальными либо системными осложнениями [33, 36]. Результаты слухоречевой реабилитации пациентов с СК в большинстве случаев носят удовлетворительный характер.

Саркоидоз (болезнь Бенье–Бека–Шаумана) – редкое мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием саркоидных гранул (эпителиоидноклеточных неказеифицирующих гранул: в центре гранулемы отсутствует казеозный некроз в отличие от туберкулезной гранулемы) [37]. Чаще всего при данной патологии поражаются лимфатические узлы, органы дыхания, глаза, печень, суставы, мышцы. Патология нервной системы (нейросаркоидоз) выявляется у 5–7% больных саркоидозом. Наиболее распространенными проявлениями остаются нейропатия лицевого нерва и неврит зрительного нерва, гораздо реже – кохлеовестибулопатии, анормия и поражения других черепных нервов. Окончательный диагноз зависит от идентификации саркоидной ткани при гистологической биопсии вовлеченной ткани, однако, учитывая инвазивность метода, для диагностики используют КТ или МРТ с контрастным усилением [38]. Характерным признаком нейросаркоидоза при данных видах исследования является наличие саркоидных поражений в области оболочек мозга. На сегодняшний день в литературе имеются единичные сообщения о кохлеарных проявлениях саркоидоза, потребовавших впоследствии проведения КИ. В частности, J.Green и соавт. описали три клинических случая болезни Бенье–Бека–Шаумана [39]. Н.Dhanjal и соавт. [40] представили случай 40-летнего пациента с нейросаркоидозом, приведшим к двусторонней кохлеарной оссификации и последующей двусторонней СНТ.

Описанные нозологические формы объединяет тот факт, что все они могут спровоцировать оссификации спирального канала улитки разной степени выраженности, чем будут осложнять хирургический этап КИ. Поэтому диагностика должна быть направлена на раннее выявление патологии, которой свойственен ОЛ, а при ее верификации – проведение КИ в кратчайшие сроки.

Литература/References

1. Королева И.В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электродное протезирование слуха). СПб.: КАРО, 2012. / Koroleva I.V. Kokhlearnaia implantatsiia

- glukhikh detei i vzroslykh (elektroodnoe protezirovanie slukha). SPb.: KARO, 2012. [in Russian]
2. Лопотко А.И. и др. Практическое руководство по сурдологии. СПб.: Диалог, 2008. / Lopotko A.I. i dr. Prakticheskoe rukovodstvo po surdologii. SPb.: Dialog, 2008. [in Russian]
 3. Янов Ю.К., Кузовков В.Е., Клячко Д.С., Радинова Ю.О. Влияние этиологии сенсоневральной тугоухости на реабилитацию детей после кохлеарной имплантации. Рос. оториноларингология. 2015; 2 (75): 100–6. / Yanov Yu.K., Kuzovkov V.E., Kliachko D.S., Radionova Yu.O. Vliianie etiologii sensonevral'noi tugoukhosti na reabilitatsiiu detei posle kokhlearnoi implantatsii. Ros. otorinolaringologiya. 2015; 2 (75): 100–6. [in Russian]
 4. Bovo R, Trevisi P, Forli F, Berrettini S. Cochlear implant in children: rational, indications and cost efficacy. *Minerva Pediatr* 2013; 65 (3): 325–39.
 5. Colletti L. Long-term follow-up of infants (4–11 months) fitted with cochlear implants. *Acta Otolaryngol* 2009; 129 (4): 361–6.
 6. Landry S, Lvesque J, Champoux P. Brain Plasticity an Obstacle for Cochlear Implant Rehabilitation. *Hearing J* 2012; 65 (8): 26–8.
 7. Богданова Т.Г. Сурдопсихология. М.: Академия, 2002. / Bogdanova T.G. Surdopsikhologiya. M.: Akademiia, 2002. [in Russian]
 8. Bogar M, Bento RF, Tsuji RK. Cochlear anatomy study used to design surgical instruments for cochlear implants with two bundles of electrodes in ossified cochleas. *Braz J Otorhinolaryngol* 2008; 74 (2): 194–9.
 9. Toyoda S, Shiraki N, Yamada S et al. Morphogenesis of the inner ear at different stages of normal human development. *Anat Rec (Hoboken)* 2015; 298 (12): 2081–90.
 10. Durisin M, Bartling S, Arnoldner C et al. Cochlear osteoneogenesis after meningitis in cochlear implant patients: a retrospective analysis. *Otol Neurotol* 2010; 31 (7): 1072–8.
 11. Bloch SL, McKenna MJ, Adams J, Friis M. Labyrinthitis Ossificans: On the Mechanism of Perilabyrinthine Bone Remodeling. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015; 124 (8): 649–54.
 12. Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhart LC et al. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Med* 2009; 7: 47.
 13. Bhasin TK, Brocksen S, Avchen RN et al. Prevalence of four developmental disabilities among children aged 8 years metropolitan. Atlanta developmental disabilities surveillance program 1996 and 2000. *MMWR Surveill Summ* 2006; 55 (1): 1–9.
 14. Wellman MB, Sommer DD, McKenna J. Sensorineural hearing loss in postmeningitic children. *Otol Neurotol* 2003; 24: 907–12.
 15. Bettman R, Beek E, Van Olphen A et al. MRI versus CT in assessment of cochlear patency in cochlear implant candidates. *Acta Otolaryngol* 2004; 124 (5): 577–81.
 16. Perez-Lazaro JJ, Urquiza R, Cabrera A et al. Effectiveness assessment of otosclerosis surgery. *Acta Otolaryngol* 2005; 125 (3): 935–45.
 17. Bloch S, Sorensen M. The spatial distribution of otosclerosis: a quantitative study using design-based stereology. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 532–9.
 18. Michaels L, Soucek S. Origin and growth of otosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 460–8.
 19. Крюков А.И., Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л. и др. Лечебно-диагностический алгоритм кохлеарной формы отосклероза. Методические рекомендации. М., 2010. / Kriukov A.I., Pal'chun V.T., Kunel'skaia N.L. i dr. Lechebno-diagnosticheskiy algoritm kokhlearnoi formy otoskleroza. Metodicheskie rekomendatsii. M., 2010. [in Russian]
 20. Дондитов Д.Ц. Функциональные результаты хирургического и инактивирующего лечения отосклероза. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. / Donditov D.Ts. Funktsional'nye rezul'taty khirurgicheskogo i inaktiviruiushchego lecheniia otoskleroza. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2000. [in Russian]
 21. Дискаленко В.В., Янов Ю.К., Сопко О.Н. и др. Клинико-аудиологическая диагностика тяжелых форм тугоухости при отосклерозе. Рос. оториноларингология. 2013; 2 (63): 26–30. / Diskalenko V.V., Yanov Yu.K., Sopko O.N. i dr. Kliniko-audiologicheskaya diagnostika tiazhelykh form tugoukhosti pri otoskleroze. Ros. otorinolaringologiya. 2013; 2 (63): 26–30. [in Russian]
 22. Marx M, Lagleyre S, Escude B et al. Correlations between CT scan findings and hearing thresholds in otosclerosis. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 351–7.
 23. Makarem A, Hoang T, Lo W et al. Cavitating otosclerosis: clinical, radiologic, and histopathologic correlations. *Otol Neurotol* 2010; 31 (3): 381–4.
 24. Колесников В.Н., Бойко Н.В., Анохина Е.А. Отосклероз: современный взгляд. Главный врач Юга России. 2014; 3–4 (40): 65–9. / Kolesnikov V.N., Boiko N.V., Anokhina E.A. Otoskleroz: sovremenniy vzglad. Glavnyi vrach luga Rossii. 2014; 3–4 (40): 65–9. [in Russian]
 25. Yılmaz İ, Akdoğan MV, Özer F et al. Cochlear implantation in far advanced otosclerosis: series of four cases. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2016; 26 (6): 360–5.
 26. Johnson F, Semaan M, Megerian C. Temporal bone fracture: evaluation and management in the modern era. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41: 597–618.
 27. Shin JH, Park S, Baek SH et al. Cochlear implantation after bilateral transverse temporal bone fractures. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008; 1: 171–3.
 28. Greenberg SL, Shipp D, Lin VY et al. Cochlear implantation in patients with bilateral severe sensorineural hearing loss after major blunt head trauma. *Otol Neurotol* 2011; 32: 48–54.
 29. Seidman DA, Chute PM, Parisier S. Temporal bone imaging for cochlear implantation. *Laryngoscope* 1994; 104: 562–5.
 30. Brown KD, Balkany TJ. Benefits of bilateral cochlear implantation: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15: 315–8.
 31. Orsoni JG, Zavota L, Pellistri I et al. Cogan syndrome. *Cornea* 2002; 21: 356–9.
 32. Bovo R, Ciorba A, Trevisi P et al. Cochlear implant in Cogan syndrome. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 494–7.
 33. Kontorinis G, Giourgias A, Neuburger J et al. Long-term evaluation of cochlear implantation in Cogan syndrome. *ORL* 2010; 72: 275–9.
 34. Greco A, Gallo A, Fusconi G et al. Cogan's syndrome: an autoimmune inner ear disease. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 396–400.
 35. Malik MU, Pandian V, Masood H et al. Spectrum of immune-mediated inner ear disease and cochlear implant results. *Laryngoscope* 2012; 122: 2557–62.
 36. Kawamura S, Sakamoto T, Kashio A et al. Cochlear implantation in a patient with atypical Cogan's syndrome complicated with hypertrophic cranial pachymeningitis. *Auris Nasus Larynx* 2010; 37: 737–41.
 37. Cama E, Santarelli R, Muzzi E et al. Sudden hearing loss in sarcoidosis: otoneurological study and neurological correlates. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011; 31 (4): 235–8.
 38. Joseph F, Scolding NJ. Sarcoidosis of the nervous system. *Pract Neurol* 2007; 7 (4): 234–44.
 39. Greene JJ, Naumann IC, Poulik JM et al. The Protean Neuropsychiatric and Vestibuloauditory Manifestations of Neurosarcoidosis. *Audiol Neurootol* 2017; 22 (4–5): 205–17.
 40. Dhanjal H, Rainsbury J, Irving RM. Bilateral sensorineural hearing loss and labyrinthitis ossificans secondary to neurosarcoidosis. *Cochlear Implants Int* 2014; 15 (6): 337–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кузовков Владислав Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР, доцент каф. ЛОР-болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: v_kuzovkov@mail.ru

Лиленко Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: aslilenko@gmail.com

Сугарова Серафима Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: sima.sugarova@gmail.com

Костевич Игорь Васильевич – аспирант отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: igor-doc.ne@mail.ru

Доказательный подход к лечению острого синусита

А.Б.Туровский✉, И.Г.Колбанова, Ю.С.Кудрявцева

ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И.Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы. 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2

✉an_tur@mail.ru

Воспалительные заболевания околоносовых пазух – наиболее распространенные патологии ЛОР-органов во всех возрастных группах. Среди больных, находящихся на лечении в оториноларингологических стационарах, от 15 до 36% составляют пациенты, страдающие заболеваниями околоносовых пазух. В амбулаторной практике доля пациентов с синуситами приблизительно такая же. Острый синусит является одним из наиболее распространенных заболеваний, с которыми сталкиваются врачи первичной медико-санитарной помощи.

Ключевые слова: острый синусит, антибактериальная терапия, цефалоспорины.

Для цитирования: Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С. Доказательный подход к лечению острого синусита. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 85–89. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.85-89

Review

Evidence-based approach to the treatment of acute sinusitis

A.B.Turovskiy✉, I.G.Kolbanova, Yu.S.Kudriavtseva

L.I.Swierzewsky Research and Clinical Institute of Otorhinolaryngology of the Department of Health of Moscow. 117152, Russian Federation, Moscow, Zagorodnoe sh., d. 18a, str. 2

✉an_tur@mail.ru

Abstract

Inflammatory diseases of the paranasal sinuses is the most common chronic pathology of ENT organs in all age groups. Among patients who were treated in ENT wards, from 15 to 36% are patients with diseases of the paranasal sinuses. In outpatient practice, the proportion of patients with sinusitis is approximately the same. Acute sinusitis is one of the most common diseases faced by primary health care doctors.

Key words: acute sinusitis, antibacterial therapy with cephalosporins.

For citation: Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Kudriavtseva Yu.S. Evidence-based approach to the treatment of acute sinusitis. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 85–89. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.85-89

Во многих научных публикациях отмечено, что острый синусит (ОС) на сегодняшний день остается одной из наиболее распространенных причин назначения системных антибактериальных средств, причем антибиотики назначаются в 82–88% случаев при первичном обращении больных с признаками ОС [1–4]. Другие работы свидетельствуют о том, что в большинстве своем назначение антибиотиков не оправдано, так как они не дают статистически достоверного преимущества перед клиническими случаями, в лечении которых не назначались антимикробные препараты [5–8]. Последнее связано с преобладающей точкой зрения о сравнительно небольшом числе вирусных синуситов, которые прогрессируют в бактериальное воспаление [9–11].

В соответствии с основным участком инфекционного воспаления синусит разделяют на верхнечелюстной, лобный (фронтит), этмоидный (этмоидит) и сфеноидит. В зависимости от длительности заболевания околоносовых пазух (ОНП) выделяют ОС (менее 3 мес), рецидивирующий синусит (2–4 эпизода ОС в год) и хронический (длительность более 3 мес) [12].

В основе патогенеза как ОС, так и хронического синусита лежит нарушение дренажной функции ОНП и их аэрации. В условиях нормальной функционирующей слизистой оболочки ОНП бактерии не имеют возможности для достаточно длительного контакта. В результате обструкции соустьев ОНП и нарушения мукоцилиарного транспорта создаются условия для развития воспаления. Причины, приводящие к этому, различны.

При хроническом синусите условиями для нарушения функции слизистой оболочки пазух являются нарушение их дренирования в результате аномалий строения внутриносовых структур и/или патологические изменения строения слизистой оболочки в результате общей или местной реактивности организма.

При ОС такие условия создаются при вирусной инфекции. В Европейском документе EPOS 2014 присутствует определение «острый поствирусный риносинусит». Патологические аспекты ОС включают в себя взаимодействие между предрасполагающим заболеванием (например, аллергический ринит, деформация перегородки, *concha bullosae*, первичная цилиарная дискинезия, иммунная недостаточность и факторы окружающей среды), инфекцией и последующим воспалительным ответом слизистой оболочки синусальной области. Вирусы присоединяются к клеткам-хозяевам через межмолекулярное взаимодействие между нуклеокапсидами или вирусными мембранами и рецепторами клетки-хозяина, вызывая признаки острого воспаления. Воспалительный ответ включает отек, экстравазацию жидкости и продуцирование слизи. Воспалительный каскад включает поляризацию цитокинов Т-хелпера 1-го типа, связанную с фактором некроза опухоли β и интерфероном γ . Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, являются мощными химиоактивными агентами для нейтрофилов [13]. Воспаление слизистой оболочки может привести к обструкции соустьев ОНП. Это препятствие нарушает нормальную вентиляцию и дренаж пазухи, что приводит к более низкому парциальному давлению кислорода, уменьшению цилиарного клиренса и застою секрета. Все описанное создает хорошие условия для присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Исследования показывают, что на долю бактериальной инфекции приходится 2–10% случаев, а на вирусные инфекции – 90–98% [13]. По другим данным медицинская инфекция при ОС распространена достаточно широко и ее значения могут варьировать от 0,5 до 86% случаев. Такой разброс статистических данных объясняется наличием зависимости от того, постав-

лен ли диагноз на основании только клинических симптомов или рентгенологического или бактериологического исследования [11, 14–22]. По данным Европейского документа (EPOS 2014), острый вирусный синусит прогрессирует в острый бактериальный синусит (ОБС) не более чем у 0,5–2% больных. В России основными патогенами ОБС принято считать *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*.

«Золотым стандартом» определения бактериальной инфекции в диагностике ОБС является выделение микроорганизмов из содержимого верхнечелюстной пазухи, которое можно получить методом пункции или с помощью эндоскопического взятия биоматериала из области среднего носового хода. S.Shintani Smith, E.Henderson Ference и соавт. [23] опубликовали данные своего анализа научных работ, посвященные изучению распространенности бактериальной инфекции у взрослых с клинически диагностированным ОБС, которым выделение культуры выполнялось методом пункции или методом эндоскопического взятия биоматериала из области среднего носового хода. Результат этого систематического обзора показал, что даже при явных клинических признаках ОБС с четкими рентгенологическими доказательствами только у 53% больных при бактериологическом исследовании удалось выделить патогенные бактерии. Это связано, во-первых, со значительной сложностью выделения самих бактерий и, во-вторых, с тем, что существующие методы визуализации недостаточно чувствительны и специфичны для постановки правильного диагноза ОБС. Отсутствие объективных и надежных критериев диагностики ОБС может частично объяснить, почему клиницисты легко назначают антибиотики пациентам с симптомами ОБС.

Европейские руководства, опубликованные в прошлом году, позволяют диагностировать ОБС по наличию трех или более из следующих признаков: выделения из носа, сильная локальная боль, лихорадка, повышенный уровень С-реактивного белка или СОЭ и ухудшение симптомов на 7-й день заболевания. Руководства, принятые в США [9, 10, 24–28], характеризуются еще менее объективными диагностическими критериями ОБС. Согласно руководству IDSA (Infectious Diseases Society of America), для ОБС характерно сохранение клинических симптомов и признаков ОБС более 10 дней без какого-либо улучшения.

Согласно рекомендациям IDSA, начинать проводить антибиотикотерапию на фоне острых вирусных респираторных инфекций следует через 5–6 дней, если отмечены эпизоды повторного повышения температуры тела, появилась головная боль, увеличились выделения из носа [29]. Также необходимо помнить о том, что присоединение неприятного запаха может указывать на анаэробную бактериальную инфекцию (одонтогенная природа заболевания).

Ряд научных работ показал, что группа пациентов, которым назначались антибиотики в течение 7–10 дней, имела лучший клинический результат (91%), чем группы плацебо (86%) [9, 30]. Поэтому антибиотики могут назначаться пациентам с ОБС, протекающим без осложнений. Однако клиницисты могут также отсрочить первоначальную терапию антибиотиками и выбрать наблюдательную тактику в зависимости от конкретного клинического случая. Поскольку считается, что раннюю антибиотикотерапию следует откладывать только в тех случаях, когда врач уверен, что пациент явится на повторный прием [30].

Чтобы выбрать подходящие антибиотики для лечения ОБС, необходимо учитывать основной возбудитель и его восприимчивость. В России основными патогенами ОБС принято считать *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. При этом на долю *S. pneumoniae* приходится около 75% всех изолированных штаммов, а *H. influenzae* чаще встречается в детском возрасте [31, 32].

Существует не один системный обзор литературы, согласно которому нет никаких различий в результатах кли-

нического лечения несколькими антибиотиками, включая амоксициллин, цефуроксим аксетил, амоксициллин/клавуланат, левофлоксацин, моксифлоксацин и кларитромицин, у пациентов с рентгенологическим или бактериологическим установленным диагнозом ОБС [33–35]. Однако считается, что в индустриально развитых странах с учетом безопасности, эффективности, цены и спектра действия амоксициллина именно амоксициллин/клавуланат (амоксициллин 500 мг/клавуланат 125 мг 3 раза в день или амоксициллин 875 мг/клавуланат 125 мг 2 раза в день) следует предпочтительно рассматривать как эмпирический антибиотик 1-й линии при ОС [16, 29]. Кроме того, амоксициллин/клавуланат может быть предпочтительным по сравнению с амоксициллином в случаях, предположительно связанных с устойчивыми бактериями, такими как *H. influenzae*, продуцирующая β-лактамазу [36], а также для пациентов с умеренной и тяжелой инфекцией, пациентов старшего возраста и пациентов с хроническими заболеваниями или заболеваниями, связанными с изменениями в иммунной системе [37].

Высокую дозу амоксициллина (90 мг/кг в день) или амоксициллина/клавуланата (амоксициллин 2 г или 90 мг/кг в день, 2 раза в день) допустимо рассматривать в следующих случаях: у пациентов, которые живут в районах с высокой распространенностью пенициллин-резистентных штаммов *S. pneumoniae*; с тяжелым течением ОБС, характеризующимся высокой температурой – 39°C или выше или вероятностью гнойных осложнений; пациентов старше 65 лет; с недавней историей госпитализации; историей антибиотикотерапии в течение последнего месяца; нарушенным иммунитетом [29, 38–41].

Для пациентов, страдающих аллергией на пенициллин (гиперчувствительность 4-го типа, например, сыпь), можно рассмотреть цефалоспорины III поколения (цефиксим), макролиды или фторхинолоны. При гиперчувствительности 1-го типа (например, анафилаксии) все β-лактамы антибиотиков, в том числе и цефалоспорины, использовать не следует. Этим пациентам надо назначать не-β-лактамы антибиотиков, например фторхинолоны или макролиды.

Нужно отметить, что цефалоспорины III поколения, в частности цефиксим, могут быть использованы уже для стартовой терапии ОБС. Благодаря широкому спектру действия этот препарат является хорошей альтернативой защищенным пенициллинам и даже превосходит их по эффективности. Низкая резистентность к цефиксиму в Российской Федерации позволила в 2016 г. Минздраву России включить препарат в официальные клинические рекомендации по лечению ОБС.

Согласно метаанализу, успешность лечения с использованием фторхинолонов у пациентов без аллергии на пенициллин (87%) существенно не отличалась от таковой при использовании β-лактамов (86%), но первая связана с более высокой частотой побочных эффектов [42]. Зарубежные данные показывают, что основные патогены ОС, а именно *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, обладают высокой устойчивостью к макролидам и триметоприму/сульфаметоксазолу [31, 32, 43].

Рекомендуемая продолжительность эмпирической антибиотикотерапии для взрослых с ОБС без осложнений составляет 5–10 дней или 4–7 дней после улучшения симптомов [29, 30, 44]. Согласно метаанализу научных работ, которые исследовали продолжительность антибиотикотерапии у пациентов с рентгенологически установленным диагнозом ОС, опять же обнаружено отсутствие существенных различий в эффективности лечения между кратковременным курсом антибиотикотерапии (3–7 дней) и длительным приемом антибиотиков (6–10 дней) [38].

Если симптомы ухудшаются в течение 72 ч после начала первичного лечения или не улучшаются даже после 3–5 дней лечения, пациент должен быть дообследован.

Должны быть выполнены дополнительные методы визуализации, такие как компьютерная томография ОНП, а также проведены микробиологическое исследование и тестирование на наличие резистентных штаммов к противомикробным препаратам. Антибиотик следует выбрать в соответствии с результатами бактериального исследования и тестов на чувствительность или высокодозную терапию амоксициллином/клавуланатом, или цефалоспорины III поколения (цефиксим), которые могут воздействовать на мультирезистентные штаммы *S. pneumoniae* или β -лактамазы *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis* [29, 33].

Однако следует учитывать, что, если в качестве эмпирической терапии был выбран низкий уровень амоксициллина/клавуланата, может быть применена терапия амоксициллином/клавуланатом с высокой дозой [29, 33]. Цефалоспорины II поколения использовать не рекомендуется, поскольку наиболее распространенные патогены ОБС, а именно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis*, имеют низкую восприимчивость к этим антибиотикам [29, 45–48]. Цефалоспорины III поколения (пероральный цефиксим) наоборот крайне эффективны для лечения ОБС, вызванного резистентными к пенициллину *S. pneumoniae*, а также *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [33, 47–50]. Чтобы расширить микробиологический спектр для воздействия на анаэробы, рекомендуется дополнительное применение метронидазола или клиндамицина [32].

Фторхинолоны, такие как левофлоксацин и моксифлоксацин, также могут быть эффективны, но следует отметить возможность резистентности к этим антибиотикам среди *Mycobacterium tuberculosis* и *S. pneumoniae*. Следует также отметить, что в 2016 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США рекомендовало использовать фторхинолоны для лечения синусита, бронхита и инфек-

ции мочевых путей без осложнений только тогда, когда нет других альтернатив лечения [51, 52].

Для тяжелых случаев ОБС рекомендовано использовать следующие антибиотики: ампициллин/сульбактам (1,5–3 г, инъекция каждые 6 ч), цефтриаксон (1–2 г, инъекция 1–2 раза), цефотаксим (1–2 г, инъекция каждые 6–8 ч), левофлоксацин (500–750 мг, пероральный/инъекционный) и моксифлоксацин (400 мг, пероральный). Было установлено, что цефалоспорины III поколения действуют на все штаммы *S. pneumoniae*, включая устойчивые к пенициллину [40].

Лечение любого риносинусита помимо эрадикации возбудителя должно быть направлено на восстановление дренажа и аэрации пазух, а также функции слизистой оболочки.

Как было сказано, эрадикация возбудителя достигается применением системной антибактериальной терапии (**уровень доказательности Ia, шкала убедительности A, EPOS 2014**), которая назначается эмпирически, исходя из спектра наиболее распространенных возбудителей.

Более сложной задачей являются восстановление дренажа пазухи и аэрации пазух, восстановление дренажа пазухи и аэрации пазух и восстановление слизистой оболочки, так как причина этого состояния – самые разные факторы. Наиболее радикальными являются хирургические методы лечения, будь то пункция, ЯМИК-дренаж или антростомия с коррекцией внутриносовых структур и т.д. В то же время для облегчения дренирования пазух получили очень широкое распространение местные фармакологические препараты различных групп (деконгестанты, топические глюкокортикостероиды, антисептики, топические антибиотики, фитопрепараты, муколитики, мукорегуляторы, а также препараты комбинированного действия).

Местная антибактериальная терапия. Антимикробные препараты для местного воздействия на слизистые обо-

лочки могут назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях врачи пытаются их использовать как альтернативный метод лечения ОС. Однако **уровень доказательности и шкала убедительности для этих препаратов отсутствуют.**

Ирригационная терапия – промывание полости носа изотоническими солевыми растворами для элиминации вирусов и бактерий включено в лечение острых риносинуситов как отечественными, так и зарубежными рекомендательными документами (**уровень доказательности IV, шкала убедительности D**).

Деконгестанты назначаются как местно, в виде носовых капель, аэрозоля, геля или мази, так и перорально [**уровень доказательности III (-), шкала убедительности C, EPOS 2014**].

Местная глюкокортикостероидная терапия. Глюкокортикостероиды подавляют развитие отека слизистой оболочки, восстанавливают функциональную способность соустьев, подавляют выход жидкости из сосудистого русла, предупреждают эозинофильного воспаления и дегенерации иммуноглобулинов, уменьшают нейрогенные факторы воспаления. Воздействуя на бактериальные факторы, провоцирующие риносинусит, опосредованно уменьшают бактериальную колонизацию. Таким образом, местную глюкокортикостероидную терапию можно считать важным многофакторным компонентом терапии ОС (**уровень Ib, шкала убедительности A на высоте оральных антибиотиков, EPOS 2014**).

Муколитическая терапия. Физиологически важное мукоцилиарное очищение носа и ОНП обеспечивается функционированием ресничек мерцательного эпителия, а также их оптимальными качеством, количеством и транспортабельностью слизи. Следствием ОС является нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия, что приводит к нарушению мукоцилиарного очищения. До сих пор **не имеется надежного метода экспериментального подтверждения их эффективности.** Именно с этим связано полное отсутствие муколитической терапии в международных рекомендациях EPOS 2012.

Антигистаминные препараты широко применяют при лечении ОС, хотя их назначение зачастую бывает **необоснованным (уровень доказательности и шкала убедительности отсутствуют, EPOS 2014).**

В заключение следует отметить, что синуситы относятся к разряду заболеваний, требующих особого подхода в вопросах как диагностики, так и лечения. Большая распространенность заболевания привела к появлению огромного количества клинических рекомендаций, порой противоречащих друг другу. В этой связи клиницист при выборе лечения должен руководствоваться прежде всего принципами доказательной медицины. Это позволит избежать полипрагмазии и значительно снизить лекарственную нагрузку на организм пациента.

Литература/References

- Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH Jr. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 1999; 281: 1512–9.
- Sharp HJ, Denman D, Puumala S, Leopold DA. Treatment of acute and chronic rhinosinusitis in the United States, 1999–2002. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 260–5.
- Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1513–4.
- Smith SS, Kern RC, Chandra RK et al. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 852–9.
- Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 685–92.
- Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000243.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50: 1–307.
- Smith SR, Montgomery LG, Williams JW Jr. Treatment of mild to moderate sinusitis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 510–3.
- Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: S1–31.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007; p. 1–136.
- Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 427–443.
- Острый синусит. Клинические рекомендации. М., 2016. / Ostryi sinusit. Klinicheskie rekomendatsii. M., 2016. [in Russian]
- Young Kyung Yoon, Chan-Soon Park, Jae Wook Kim et al. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Infect Chemother* 2017; 49 (4): 326–52.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 155–212.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1–45.
- Rosenfeld RM. Clinical practice guideline on adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 365–77.
- Anzai Y, Jarvik JG, Sullivan SD, Hollingworth W. The cost-effectiveness of the management of acute sinusitis. *Am J Rhinol* 2007; 21: 444–51.
- Balk EM, Zucker DR, Engels EA et al. Strategies for diagnosing and treating suspected acute bacterial sinusitis: a cost-effectiveness analysis. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 701–11.
- Amin NM, Bredon G. An open-label, noncomparative study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of azithromycin in the treatment of patients with acute sinusitis. *Clin Ther* 1995; 17: 701–7.
- Anon JB, Ferguson B, Twynholm M et al. Pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate (2,000/125 mg) in acute bacterial rhinosinusitis caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. *Ear Nose Throat J* 2006; 85: 500, 502, 504.
- Arrieta JR, Galgano AS, Sakano E et al. Moxifloxacin vs amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute sinusitis. *Am J Otolaryngol* 2007; 28: 78–82.
- Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ et al. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 3–9.
- Shintani S, Smith H, Henderson E, Ference et al. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2015; 125 (1): 57–69.
- Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: S13–47.
- American Academy of Allergy & Immunology. Choosing Wisely: Five Things Physicians and Patients Should Question. 2012.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 155–212.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72–e112.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinol Suppl* 2012; 50: 1–12.
- Chow AW, Benninger MS, Brook I et al. Infectious Diseases Society of America IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012; 54: e72–e112.
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (Suppl.): S1–S39.
- Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 457–61.
- Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999–2000 respiratory surveillance program. *Am J Med* 2001; 111 (Suppl. 9A): 19S–24S.
- Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000243.
- Henry DC, Riffer E, Sokol WN et al. Randomized double-blind study comparing 3- and 6-day regimens of azithromycin with a 10-day amoxicillin-clavulanate regimen for treatment of acute bacterial sinusitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 2770–4.

35. Luterman M, Tellier G, Lasko B, Leroy B. Efficacy and tolerability of telithromycin for 5 or 10 days vs amoxicillin/clavulanic acid for 10 days in acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2003; 82: 576–80, 582–4.
36. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988; 105: 343–9.
37. Jenkins SG, Farrell DJ, Patel M, Lavin BS. Trends in anti-bacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA, 2000–2003: PROTEKT US years 1–3. *J Infect* 2005; 51: 355–63.
38. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaïou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 161–71.
39. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D et al. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006089.
40. Jacobs MR. Antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*: trends and management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; 6: 619–35.
41. Lynch JP 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 217–25.
42. Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP et al. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 178: 845–54.
43. Harrison CJ, Woods C, Stout G et al. Susceptibilities of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, including serotype 19A, and *Moraxella catarrhalis* paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63: 511–9.
44. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40 (Suppl. 2): S99–S193.
45. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O et al. In vitro activity of oral cephalosporins against pediatric isolates of *Streptococcus pneumoniae* non-susceptible to penicillin, amoxicillin or erythromycin. *J Chemother* 2008; 20: 175–9.
46. Fenoll A, Giménez MJ, Robledo O et al. Influence of penicillin/amoxicillin non-susceptibility on the activity of third-generation cephalosporins against *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 75–80.
47. Sader HS, Jacobs MR, Fritsche TR. Review of the spectrum and potency of orally administered cephalosporins and amoxicillin/clavulanate. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57 (Suppl): 5S–12S.
48. Jansen WT, Verel A, Beitsma M et al. Surveillance study of the susceptibility of *Haemophilus influenzae* to various antibacterial agents in Europe and Canada. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2853–61.
49. Fenoll A, Aguilar L, Robledo O et al. Influence of the beta-lactam resistance phenotype on the cefuroxime versus cefditoren susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* recovered from children with acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 323–7.
50. Poachanukoon O, Kitcharoensakkul M. Efficacy of cefditoren pivoxil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of pediatric patients with acute bacterial rhinosinusitis in Thailand: a randomized, investigator-blinded, controlled trial. *Clin Ther* 2008; 30: 1870–9.
51. Ebell MH, Smith MA, Barry HC et al. Does this patient have strep throat? *JAMA* 2000; 284: 2912–8.
52. Gidengil CA, Kruskal BA, Lee GM. Initial antibiotic choice in the treatment of group A streptococcal pharyngitis and return visit rates. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013; 2: 361–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Туровский Андрей Борисович – д-р мед. наук, проф., зам. директора по медицинской части ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского». E-mail: an_tur@mail.ru

Колбанова Инна Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Кудрявцева Юлианна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии верхних дыхательных путей и ринофациальной эстетической хирургии, зав. отд. приемом по оказанию платных медицинских услуг ГБУЗ «НИКИО им. Л.И.Свержевского»

Использование телемедицины в кохлеарной имплантации

Д.С.Клячко^{✉1}, В.Е.Кузовков^{1,2}, В.И.Пудов¹, Я.Л.Щербакова¹, И.В.Королева¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9;

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

✉rip.tor@yandex.ru

Цель – оценить потенциал использования современной телемедицины в кохлеарной имплантации (КИ).

Пациенты и методы. В исследовании по программе поддержки пациентов в отдаленных регионах приняли участие 30 пациентов (Санкт-Петербург–Красноярск). Было проведено 30 телеконференций для определения показаний к КИ, 18 телетрансляций оперативного вмешательства, а также удаленная настройка речевого процессора кохлеарного импланта.

В исследовании интраоперационного тестирования кохлеарного импланта непосредственно в условиях института была сформирована группа, состоящая из 50 пациентов в возрасте от 0,7 до 48 лет. Все пациенты, независимо от возраста и этиологии тугоухости, были разделены на 2 подгруппы по 25 человек для сравнения эффективности дистанционного и локального интраоперационного тестирования.

Результаты. Была высоко оценена эффективность телетрансляций оперативных вмешательств и интраоперационных измерений (телеметрии импланта, регистрации стапедальных рефлексов и телеметрии ответов слухового нерва), которые, в свою очередь, также, как и результаты удаленной настройки речевых процессоров, достоверно не отличались от настройки «лицом к лицу».

Интерпретация результатов интраоперационного тестирования показала, что аудиолог может экономить от 2,9 до 4,3 ч в неделю, выполняя дистанционно от 20 до 30 внутриоперационных сеансов.

Заключение. Таким образом, использование современных средств телемедицины способствует повышению эффективности оказания высокотехнологической медицинской помощи в регионах, повышает уровень квалификации специалистов на местах, приводит к экономии регионального бюджета, а в федеральных центрах организация удаленного тестирования кохлеарного импланта является эффективным, времясберегающим и безопасным способом проведения интраоперационных измерений.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, интраоперационное тестирование, телемедицина, телекоммуникация, слухоречевая реабилитация.

Для цитирования: Клячко Д.С., Кузовков В.Е., Пудов В.И. и др. Использование телемедицины в кохлеарной имплантации. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 90–93. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.90-93

Original article

Use of telemedicine in cochlear implantation

D.S.Kliachko^{✉1}, V.E.Kuzovkov^{1,2}, V.I.Pudov¹, Y.L.Shcherbakova¹, I.V.Koroleva¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation. 190013, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Bronnitskaia, d. 9;

²Prof. V.F.Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

✉rip.tor@yandex.ru

Abstract

Aim: To assess the potential of modern telemedicine in cochlear implantation.

Patients and methods: 30 patients took part in the research on the program of patients support in remote regions (St. Petersburg–Krasnoyarsk). There were 30 teleconferences to determine the indications for CI, 18 streams of surgical operations, as well as remote fitting of the speech processors of the cochlear implants. The group consisting of 50 patients aged 0,7 to 48 years was formed for the research of intraoperative testing of a cochlear implant in our institute. Regardless of age and etiology of deafness, all patients were divided into 2 subgroups of 25 people, to compare the effectiveness of remote and local intraoperative testing.

Results: The effectiveness of the stream of surgical operation and the intraoperative measurements (implant telemetry, registration of stapelial reflexes and telemetry of the auditory nerve responses) was highly appreciated, which as well as the results of remote fitting of speech processors, did not differ significantly from the "face to face" fitting. The assessment of the results of intraoperative testing demonstrated that if an audiologist have from 20 to 30 remote intraoperative sessions hi can save from 2.9 to 4.3 hours per week.

Conclusion: Thus, using of modern telemedicine helps to increase the effectiveness of the high-tech medical care and raises the level of skills of specialists in the regions, leads to saving the regional budget, and in the federal centers, helps to organize the remote testing of intraoperative measurements.

Key words: cochlear implantation, intrasurgery testing, telemedicine, telecommunication, auditory-speech rehabilitation.

For citation: Kliachko D.S., Kuzovkov V.E., Pudov V.I. et al. Use of telemedicine in cochlear implantation. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 90–93. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.90-93

Введение

Кохлеарная имплантация (КИ) является единственным высокоэффективным методом лечения пациентов с высокой степенью тугоухости и глухотой [1–3]. Метод включает в себя отбор кандидатов для проведения оперативного вмешательства, хирургический и реабилитационный этапы.

В большинстве случаев в Российской Федерации для КИ имеется несколько основных проблем, связанных с удаленностью пациента от мест оказания помощи и высокой концентрацией пациентов в единичных крупных центрах.

Указанные проблемы могут быть решены с помощью телекоммуникационных или телемедицинских технологий, обеспечивающих паритетное взаимодействие региональных центров с ведущим федеральным центром либо на этапах отбора и реабилитации пациентов (оперативное вмешательство проводится в одном из крупных федеральных центров), либо на всех этапах КИ [4–8].

Наиболее информативным и интересным направлением является интерактивная телемедицина – телеконференции и телетрансляции в режиме реального времени посред-

ством линий высокоскоростной связи (в настоящее время наиболее применимы интернет-соединения с защитой данных) [9, 10]. Основным отличием телемедицины от обычных телеконференций является наличие периферических устройств (приборов) со стороны пациента. Периферические устройства в ЛОР-практике могут включать видеоотоскоп, микроскоп, эндоскоп, интерфейсы для настройки кохлеарных имплантов и др. [11–14].

В 2009 г. в Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи предложена концепция долговременной удаленной поддержки пациентов с КИ, которая включает [15]:

1. Удаленный отбор пациентов для проведения КИ: телеконсультирование, теледиагностика, определение показаний к проведению кохлеарной имплантации.
2. Удаленная поддержка во время операции:
 - телетрансляция операции, контроль хода оперативного вмешательства и консультирование в реальном времени;
 - удаленное интраоперационное тестирование импланта: телеметрия импланта, определение порогов электрически вызванного стапедиального рефлекса, телеметрия ответа слухового нерва.
3. Удаленная долговременная реабилитационная поддержка:
 - удаленная настройка речевого процессора системы КИ;
 - телеметрия импланта, телеметрия ответа слухового нерва;
 - индивидуальные онлайн-занятия специалистов СПб НИИ ЛОР с пациентами;
 - онлайн-семинары для родителей и/или пациентов;
 - обучающие онлайн-семинары для сурдопедагогов и специалистов по реабилитации имплантированных пациентов.

Первоначально указанные средства телемедицины были разработаны, внедрены и получили широкое применение для обеспечения удаленной поддержки пациентов с КИ в региональных центрах [16–19]. В современных условиях в связи с ежегодным увеличением числа пациентов на КИ остро встал вопрос о необходимости создания методов интраоперационных измерений и тестирования импланта, которые могут минимизировать время, затрачиваемое специалистами. Основываясь на положительном опыте использования телемедицины в СПб НИИ ЛОР был разработан и внедрен метод удаленного (дистанционного) интраоперационного тестирования кохлеарного импланта в условиях института. Метод позволяет оптимизировать рабочий процесс за счет уменьшения нагрузки на аудиолога, сокращения времени оперативного вмешательства путем минимизации временных затрат на проведение тестирования [20].

Следовательно, основная цель исследования – оценить потенциал использования современной телемедицины в КИ.

Пациенты и методы

Исследование проводится на базе СПб НИИ ЛОР при взаимодействии с ЛОР-центрами Красноярского и Новосибирского государственных медицинских университетов с 2009 г. по настоящее время.

По программе дистанционной поддержки пациентов для определения показаний к проведению КИ были проведены 30 телеконференций, 18 телетрансляций оперативного вмешательства с удаленным интраоперационным тестированием импланта (Санкт-Петербург–Красноярск). Всем пациентам (n=30) была проведена удаленная настройка речевого процессора кохлеарного импланта, причем 22 из 30 пациентов настройка проводилась неоднократно.

Высокое качество видеосвязи между СПб НИИ ЛОР и КрасГМУ достигалось использованием специализированного сервера видеоконференцсвязи фирмы Polycom, позволяющего передавать видеоизображение высокой четкости (HD) и таким образом достигать эффекта телеприсутствия. Подключение к видеосерверу в режиме точка-точка не требует дополнительной защиты данных.

Для управления программой настройки кохлеарного импланта использовался специализированный удаленный сервер WebEx (Cisco). Сервер позволяет планировать дистанционные настройки во времени, передавать изображение удаленного рабочего стола, а также управление программой настройки речевого процессора аудиологу в СПб НИИ ЛОР из региона. Сервер WebEx также используется для проведения обучающих семинаров для специалистов и родителей.

Для оценки интраоперационного тестирования кохлеарного импланта непосредственно в условиях института была сформирована группа, состоящая из 50 пациентов в возрасте от 0,7 до 48 лет, которым была проведена КИ в СПб НИИ ЛОР и установлены кохлеарные импланты CONCERTO PIN (MED-EL, Инсбрук, Австрия). Все пациенты, независимо от возраста и этиологии тугоухости, были разделены на 2 подгруппы по 25 человек. В 1-ю подгруппу вошли пациенты, которым было проведено дистанционное интраоперационное тестирование кохлеарного импланта из кабинета аудиолога, включавшее в себя телеметрию импланта, регистрацию стапедиальных рефлексов, телеметрию нервного ответа и дистанционную отомикроскопию для двойного контроля сокращения сухожилия стремянной мышцы. При данном варианте аудиолога именовали удаленным экспертом. Во 2-ю подгруппу вошли пациенты, которым интраоперационные измерения проводились стандартно в операционной (локально), в этом случае аудиолога именовали местным экспертом.

Во время каждой КИ сотрудники операционной выполняли всю необходимую подготовку оборудования для проведения интраоперационных измерений (подготовка катушки со стерильной втулкой, прикрепление катушки к корпусу импланта). Когда все было подготовлено для измерения, в случае дистанционного тестирования удаленного эксперта информировали по телефону. Он подключался к операционной аудиовизуальным подключением и получал доступ к приложению для совместного использования экрана. Затем аудиолог выполнял все измерения из своего кабинета вместе с персоналом в операционной (обратная связь с хирургом обеспечивалась через веб-камеру и была необходима для измерений порогов электрически вызванного стапедиального рефлекса). Данные, полученные во время измерений, сохранялись на ноутбуке в операционной. Стандартное интраоперационное тестирование кохлеарного импланта проводится аудиологом непосредственно в операционной, при этом ему необходимо затратить время на путь из кабинета в операционную, что удлиняет общее время.

Все измерения были выполнены с использованием персонального компьютера с операционной системой Windows XP и программным обеспечением для установки (системное программное обеспечение MAESTRO, MED-EL). Пациент с установленным кохлеарным имплантом был подключен к интерфейсу программы MAESTRO через катушку (DIB II, MED-EL) со стерильной втулкой. Интерфейсный блок был подключен к компьютеру. Для дистанционного тестирования было использовано следующее дополнительное оборудование: подключение к локальной сети (LAN, 100 Мбит), аудиовизуальная настройка (2 веб-камеры Logitech и встроенные динамики для ноутбуков и акустическая система Sven), два персональных компьютера с операционной системой Windows XP, 1 мобильный телефон в операционной и 1 – в кабинете удаленного эксперта.

Оба персональных компьютера, используемые для сеанса удаленных измерений, были подключены к Интернету с помощью 10-мегабитного оптоволоконного сетевого подключения, предоставленного IT-отделом клиники. Удаленный сеанс был выполнен также с помощью упомянутой веб-службы WebEx (Cisco).

В ходе каждой операции выполнялось 3 индивидуальных объективных измерения: телеметрия импланта, телеметрия ответа слухового нерва, определение порогов элек-

трически вызванного стапедального рефлекса. Если (местный/удаленный) эксперт оценил результаты измерений «успешно», т.е. если пороговые значения были получены по меньшей мере для одной пары электродов, то они сохранялись в клиническом программном обеспечении.

При исследовании, проводимом в операционной, местный эксперт обозначал время (в минутах), затраченное на тестирование. Отсчет велся с момента, когда аудиолог начинал путь из кабинета в операционную. Затем он отмечал: время прибытия в операционную, начало функционирования интраоперационной измерительной системы, начало и окончание всех проводимых тестов. Отсчет заканчивался, когда удаленный эксперт возвращался в свой кабинет. После каждой имплантации аудиолог заносил сведения в соответствующий опросник. Также он указывал, были ли обнаружены какие-то проблемы во время сеанса, и если да, то потребовали ли они прекращения сеанса.

При дистанционном тестировании удаленный эксперт и один из сотрудников среднего медицинского персонала операционной (техник) производили синхронизацию удаленного сеанса. Необходимо отметить, что весь средний медицинский персонал, имевший отношение к операции КИ, был обучен работе с интерфейсом системы тестирования. Техник начал отсчет времени (в минутах) с момента, когда стал готовить измерительное оборудование в операционной и прекратил синхронизацию, когда катушка была удалена от корпуса импланта. Удаленный эксперт регистрировал начало сеанса дистанционного измерения, начало и окончание интраоперационных тестов.

Удаленный эксперт заканчивал синхронизацию сеанса, когда все дистанционные измерения были завершены. После каждой имплантации удаленный эксперт заполнял опросник о качестве сеанса, аудио- и видеосвязи и о том, как устранялись задержки.

Обработка данных проводилась с использованием непараметрического теста Вилкоксона, U-теста Манна–Уитни. Тест Колмогорова–Смирнова использовался для проверки распределения данных перед тестированием на статистическую значимость. Значение $p \leq 0,05$ считалось значительным. Для анализа использовалась IBM SPSS Statistics 19 (IBM, Armonik, New York). Цифры были созданы в Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Эффективность проведения телеконференций для отбора пациентов для проведения КИ оценивалась посредством заполнения опросников специалистами, принимавшими участие в сеансах. Опросник включал 4 шкалы, одна из которых использовалась для оценки достоверности ответов. Три другие шкалы: «достоверность полученных данных», «повышение собственной квалификации» и «временные затраты на участие в телеконференции» – включали по несколько вопросов открытого типа с числом ответов от 5 до 6. Подсчет результатов внутри каждой шкалы был приведен к масштабу от 0 до 100, где 100 – лучший показатель. Шкала «временные затраты на участие в телеконференции» имела обратное значение, где 0 – лучший показатель. Было отмечено, что специалисты из регионального центра оценивают значение телеконференций выше, чем специалисты федерального центра, по критериям «достоверность полученных данных», «повышение собственной квалификации», что, по нашему мнению, косвенно отражает признак централизации КИ. В свою очередь, специалисты федерального учреждения выше оценивали свои временные затраты на проведение конференций.

Одинаково высоко была оценена эффективность телеконференций оперативных вмешательств и интраоперационных измерений: телеметрии импланта, регистрации стапедальных рефлексов и телеметрии ответов слухового нерва. При этом критерий «повышение собственной ква-

лификации» не имел достоверных отличий у специалистов федерального и регионального центров, а «временные затраты» специалисты СПб НИИ ЛОР оценили как самые низкие (≤ 10).

Данные удаленного интраоперационного тестирования импланта (результаты регистрации рефлексов стремянной мышцы) использовались в первичной и последующих послеоперационных настройках речевого процессора. Результаты интраоперационных измерений *in situ* и удаленно не имели достоверных различий.

Результаты удаленной настройки речевых процессоров кохлеарного импланта требуют отдельного обсуждения, однако следует отметить, что результаты удаленной настройки достоверно не отличались от настройки «лицом к лицу», о чем свидетельствовала обработка опросников, заполнявшихся специалистами СПб НИИ ЛОР, КрасГМУ и родителями пациентов. Во всех случаях отмечалось улучшение после настройки в зависимости от имевшихся проблем – ухудшения разборчивости речи, восприятия низко- или высокочастотных звуков. Специалисты в регионе традиционно выше оценивали критерий «повышение собственной квалификации».

Методики оценки результатов проведения телеконференций для сурдопедагогов и/или родителей в настоящее время находятся в стадии разработки, об их высокой эффективности свидетельствует рост числа участников – от 2 человек в начале проведения до 20 и более в настоящее время.

В ходе организации интраоперационного тестирования кохлеарного импланта непосредственно СПб НИИ ЛОР побочных эффектов при проведении процедуры выявлено не было.

Среднее время, затраченное на удаленное тестирование, составляло 10,04 мин ($7-17 \pm 2,27$), среднее время локальных измерений составило 18,64 мин ($15-26 \pm 2,78$). Временная разница в 8,6 мин была значимой ($p < 0,001$).

Время, затраченное на проведение обследования, в среднем составило 7,88 мин ($6-15 \pm 1,81$) для дистанционного тестирования и 7,04 мин ($6-9 \pm 0,79$) – для тестирования, проводимого в операционной. Статистически значимая ($p = 0,042$) разница – 0,84 мин.

В 19 из 25 сеансах удаленный эксперт оценил аудио-, видео- и общее качество как очень хорошее. Качество звука и видео оценивалось как хорошее в 1 сеансе и среднее – в 2 сеансах. В 3 сеансах общее качество оценивалось как среднее.

Измерения телеметрии импланта (IFT) проводились по меньшей мере 1 раз для каждого пациента, и все эти данные были сохранены в программном обеспечении. На основе принятых измерений IFT для каждого электрода были рассчитаны средние значения по всем измерениям вместе со стандартным отклонением.

Записи телеметрии ответа слухового нерва (ЕСАР) проводились по всем электродам у всех пациентов и сохранялись в программном обеспечении для дальнейших настроек, если ЕСАР был зарегистрирован по крайней мере для одной пары электродов. Если сигнала не было, запись была аннулирована аудиологом. Записи ЕСАР могли быть проанализированы в 19 сеансах из 25 как при дистанционных, так и при локальных тестированиях. Общий коэффициент положительности результатов был равен 19 (76,0%) из 25.

Оценка амплитуды ЕСАР была определена для трех областей (электроды: 1 и 2 – апикальные, 3–5 – средние, 6–12 – базальные) для достижения достаточного объема выборки. Для каждой области проводился тест ранговой суммы для определения разницы ($p < 0,05$) между значениями, записанными удаленно и в условиях операционной. Пороговые значения ЕСАР в средней области были достоверно выше при дистанционных измерениях.

Измерения порогов электрически вызванного стапедального рефлекса (eSRT) проводились по меньшей мере 1 раз для каждого пациента, и все данные eSRT были со-

хранены в программном обеспечении для дальнейшей настройки кохлеарного импланта. Электроды, где не проводилось измерение eSRT, были помечены «0» и, таким образом, не рассматривались для дальнейшего анализа.

При анализе полученных в ходе исследования данных учитывались прежде всего временной фактор и результаты анкетирования аудиолога и хирурга.

Интерпретация результатов показала, что время, которое затрачивает аудиолог для проведения дистанционного интраоперационного тестирования, незначительно больше, чем проведенное стандартно в операционной. Это можно связать с периодическими возникающими короткими сбоями в интернет-соединении, которые приводят к ухудшению аудио- и видеосвязи и требуют перепроверки. Также несколько увеличивается время за счет двойного контроля сокращения сухожилия стремянной мышцы при измерении рефлексов с помощью дистанционной отомикроскопии. Но в то же время это способствует улучшению качества интраоперационной проверки импланта и облегчает дальнейшую настройку речевого процессора.

Интраоперационные измерения, проводимые в операционной, занимали значительно больше времени, чем при дистанционном тестировании, поскольку аудиологу дополнительно приходилось затрачивать время на путь из кабинета в операционную и обратно. При проведении единичного удаленного тестирования общая экономия времени – 8,6 мин – может показаться несущественной. Однако истинное преимущество лучше видно в более широком промежутке времени: эти 8,6 мин следует умножить на количество измерений, проводимых в течение дня (например, после 7 таких сеансов экономия составит 1 ч). В нашей клинике аудиолог может рассчитывать на проведение примерно от 20 до 30 внутриоперационных сеансов в неделю и таким образом экономить от 2,9 до 4,3 ч в неделю, выполняя сеансы дистанционно.

Объективные измерения при дистанционном тестировании выполнялись на 0,84 мин дольше, чем в условиях операционной. Статистически значимая ($p=0,042$) разница в 0,84 мин между этими измерениями не является клинически значимой, так как компенсируется меньшим общим временем, затраченным аудиологом на проведение дистанционного тестирования. Основное различие между двумя тестированиями состояло во времени начала и окончания сеанса. В среднем аудиолог должен был покинуть кабинет за 5,60 мин до начала первого измерения, в то время как между началом дистанционного сеанса и первым измерением требуется всего 1,72 мин. Точно так же время между последним измерением и возвращением в офис заняло в среднем 9,92 мин, а закрытие дистанционной сессии – в среднем 0,44 мин. IFT проводился по всем каналам для всех участников и был успешно выполнен у всех. Не было обнаружено существенной разницы между локальными и удаленными измерениями импеданса.

Помимо измерения временных интервалов проводилось анкетирование аудиолога и хирурга для оценки качества удаленного интраоперационного тестирования, и оба специалиста были полностью удовлетворены результатами.

Выводы

Использование современных средств телемедицины способствует повышению эффективности оказания высокотехнологичной медицинской помощи в регионах, повышает уровень квалификации специалистов на местах и про-

изводит прямой экономический эффект – уменьшает затраты регионального бюджета и пациента. В крупных федеральных центрах организация удаленного тестирования кохлеарного импланта средствами телемедицины является эффективным и безопасным способом проведения интраоперационных измерений без существенного влияния на полученные данные с уменьшением временных затрат.

Литература/References

1. Кузовков В.Е. и др. Хирургические особенности проведения кохлеарной имплантации у детей. Балтийский бриз. Материалы I Конгресса оториноларингологов Северо-Западного федерального округа. 2017; с. 55–6. / Kuzovkov V.E. i dr. Khirurgicheskie osobennosti provedeniia kokhlearno implantatsii u detei. Baltiiskii briz. Materialy I Kongressa otorinolaringologov Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga. 2017; s. 55–6. [in Russian]
2. Пудов В.И. Кохлеарная имплантация в вопросах и ответах. СПб.: СПб НИИ ЛОР, 2009. / Pudov V.I. Kokhlearnaia implantatsiia v voprosakh i otvetakh. SPb.: SPb NII LOR, 2009. [in Russian]
3. Kuzovkov V, Sugarova S, Yanov Y. The Mi1000 CONCERTO PIN cochlear implant: An evaluation of its safety and stability in adults and children. Acta Otolaryngol 2016; 136 (3): 236–40.
4. Кузовков В.Е. и др. Организация долговременной поддержки пациентов с кохлеарными имплантами в удаленных регионах. Вестн. оторинолар. 2011; 3: 8–10. / Kuzovkov V.E. i dr. Organizatsiia dolgovremennoi podderzhki patientsov s kokhlearnymi implantami v udalennykh regionakh. Vestn. otorinol. 2011; 3: 8–10. [in Russian]
5. Кузовков В.Е., Левин С.В., Пудов В.И. Телекоммуникационные технологии и кохлеарная имплантация. Мат. XVIII съезда оториноларингологов России. СПб., 2011; 2: 99–105. / Kuzovkov V.E., Levin S.V., Pudov V.I. Telekommunikatsionnye tekhnologii i kokhlearnaia implantatsiia. Mat. KhVIII s'ezda otorinolaringologov Rossii. SPb., 2011; 2: 99–105. [in Russian]
6. Кузовков В.Е. и др. Удаленная долговременная поддержка пациентов с кохлеарными имплантами: концепция, методология и опыт применения. Рос. оторинолар. 2010; 6: 31–9. / Kuzovkov V.E. i dr. Udalennaia dolgovremennaia podderzhka patientsov s kokhlearnymi implantami: kontseptsii, metodologii i opyt primeneniia. Ros. otorinol. 2010; 6: 31–9. [in Russian]
7. Левин С.В., Сугарова С.Б., Кузовков В.Е. Взаимодействие ЛОР-центров при оказании высокотехнологичной медицинской помощи. Рос. оторинолар. 2011; 1: 105–9. / Levin S.V., Sugarova S.B., Kuzovkov V.E. Vzaimodeistvie LOR-tsentrov pri okazanii vysokotekhnologichnoi meditsinskoi pomoshchi. Ros. otorinol. 2011; 1: 105–9. [in Russian]
8. Приказ Министерства здравоохранения от 27.08.2007 г. № 344/76 «Концепция развития телемедицинских технологий в РФ». / Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia ot 27.08.2007 g. № 344/76 "Kontseptsiiia razvitiia telemeditsinskikh tekhnologii v RF". [in Russian]
9. Левин С.В. и др. Развитие телекоммуникационных технологий в кохлеарной имплантации: особенности и перспективы. Рос. оторинолар. 2012; 4: 154–9. / Levin S.V. i dr. Razvitiie telekommunikatsionnykh tekhnologii v kokhlearnoi implantatsii: osobennosti i perspektivy. Ros. otorinol. 2012; 4: 154–9. [in Russian]
10. Eikelboom RH et al. Validation of remote mapping of cochlear implants. J Telemed Telec 2014; 20 (4): 171–7.
11. Hughes ML et al. Use of telehealth for research and clinical measures in cochlear implant recipients: a validation study. J Speech Lang Hear Res 2012; 55 (4): 1112–7.
12. McElveen JT et al. Remote programming of cochlear implants: a telecommunications model. Otol Neurotol 2010; 31 (7): 1035–40.
13. Wasowski A et al. Remote fitting of cochlear implant system. Coch Impl Int 2010; 11 (Suppl. 1): 489–92.
14. McElveen JT et al. Remote programming of cochlear implants: a telecommunications model. Otol Neurotol 2010; 31 (7): 1035–40.
15. Samuel PA et al. Remote programming of cochlear implants. CoDAS 2014; 26 (6): 481–6.
16. Kuzovkov V et al. Remote programming of MED-EL cochlear implants: users' and professionals' evaluation of the remote programming experience. Acta Otolaryngol 2014; 134 (7): 709–16.
17. Sugarova S et al. A long-term remote support of patients with cochlear implants: from candidacy to fitting. J Hear Sci 2011; 1 (1): 145.
18. Ramos A et al. Use of telemedicine in the remote programming of cochlear implants. Acta Otolaryngol 2009; 129 (5): 533–40.
19. Wesarg T et al. Remote fitting in Nucleus cochlear implant recipients. Acta Otolaryngol 2010; 130 (12): 1379–88.
20. Shapiro WH et al. Remote intraoperative monitoring during cochlear implant surgery is feasible and efficient. Otol Neurotol 2008; 29 (4): 495–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Клячко Дмитрий Семенович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: rip.tor@yandex.ru

Кузовков Владислав Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР, доцент каф. ЛОР-болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: v_kuzovkov@mail.ru

Пудов Виктор Иванович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Щербакова Яна Леонидовна – мл. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: shcherbakova_ya@mail.ru

Королева Инна Васильевна – д-р психол. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Проблемы лечения воспалительных заболеваний носа с позиций доказательной медицины

Н.Г.Бердникова^{1,2}, В.А.Екатеринчев³, С.Л.Пушкина⁴

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №23 им. И.В.Давыдовского» Департамента здравоохранения Москвы. 109240, Россия, Москва, Яузская ул., д. 11, стр. 1;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1;

⁴ГБУЗ «Городская поликлиника №107» Департамента здравоохранения Москвы. 127273, Россия, Москва, ул. Декабристов, д. 24

✉berdnikova@mail.ru

В статье рассматриваются некоторые вопросы лечения аллергического ринита, острого и хронического риносинусита, а также терапевтическая тактика ведения пациентов с полипозным риносинуситом. Освещены вопросы эмпирического рационального использования антибиотиков в терапии острого и обострения хронического риносинусита. Подчеркнуто существенное значение использования топических кортикостероидов в терапии аллергического ринита, острого и хронического риносинусита.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, аллергический ринит, риносинусит, полипозный риносинусит, топические кортикостероиды, агонисты лейкотриеновых рецепторов.

Для цитирования: Бердникова Н.Г., Екатеринчев В.А., Пушкина С.Л. Проблемы лечения воспалительных заболеваний носа с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 94–100. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.94-100

Review

Problems of treatment of inflammatory diseases of the nose from the standpoint of evidence-based medicine

N.G.Berdnikova^{1,2}, V.A.Ekaterinchev³, S.L.Pushkina⁴

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²I.V.Davidovsky Federal State Budgetary Institution City Clinical Hospital. 109240, Russian Federation, Moscow, lauzskaia ul., d. 11, str. 1;

³A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegateskaia, d. 20, str. 1;

⁴City Clinical Hospital №107 of the Department of Health of Moscow. 127273, Russian Federation, ul. Dekabristov, d. 24

✉berdnikova@mail.ru

Abstract

The article deals with some issues of treatment of allergic rhinitis, acute and chronic rhinosinusitis, as well as therapeutic tactics of managing patients with polypous rhinosinusitis. The issues of empirical rational use of antibiotics in the treatment of acute and exacerbation of chronic rhinosinusitis are highlighted. The essential importance of the use of topical corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis, acute and chronic rhinosinusitis is emphasized.

Key words: antibacterial therapy, allergy rhinitis, rhinosinusitis, nasal polyps, topical corticosteroids, antibacterial therapy, agonist leukotriens receptors.

For citation: Berdnikova N.G., Ekaterinchev V.A., Pushkina S.L. Problems of treatment of inflammatory diseases of the nose from the standpoint of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2018; 20 (3): 94–100. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.94-100

Полость носа и бронхи имеют не только тесную анатомическую и физиологическую взаимосвязь. Морфологически и функционально идентичный эпителий распространяется от полости носа до бронхиол. Практически все отделы верхних дыхательных путей (ВДП) и нижних дыхательных путей покрыты псевдомногослойным эпителием, состоящим из эпителиоцитов, мерцательных и бокаловидных клеток. Реснитчатый аппарат мерцательных клеток находится в слизи, покрывающей поверхность слизистой оболочки, и образует вместе с ней мукоцилиарную транспортную систему, которая является важнейшим механизмом естественной защиты респираторного тракта. Бокаловидные клетки накапливают и выделяют значительное количество жидкого мукоидного и серозного секрета, увлажняющего поверхность эпителия. В этом секрете содержится целый ряд защитных неспецифических факторов (гликопротеин слизи, лизоцим, лактоферрин, интерферон, секреторные протеазы и др.), специфические факторы представлены иммуноглобулинами (Ig). Благодаря деятельности тех и других факторов происходит нейтрализация вирусов, токсинов, лизис и переваривание бактерий.

К этиологическим факторам, способным вызвать воспаление, относятся не только внешние причины: инфекционные агенты, экологические факторы (влияние холода, химические и физические факторы), аллергены, вредные привычки, профессиональные вредности, но и внутренние, органические причины: состояние микробных биоценозов верхних дыхательных путей, анатомо-физиологические особенности, хронические заболевания дыхательных путей, а также коморбидные состояния.

Локализация воспаления в определенной анатомической зоне дает конкретную клиническую картину заболевания, однако существует единство происходящих процессов во всей слизистой оболочке ВДП и околоносовых пазух, с дальнейшим включением в этот патофизиологический сценарий и нижних дыхательных путей. Концепция «единых дыхательных путей» подтверждает тесную взаимосвязь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей и доказывает, что воспалительный ответ может поддерживаться за счет взаимосвязанных механизмов [1, 2].

Клинические проявления такого заболевания ВДП, как ринит, независимо от этиологического фактора, обуслов-

Степень выраженности влияния разных препаратов на симптомы АР (адаптировано из ARIA 2010)						
ЛС	Симптомы	Ринорея	Заложенность	Зуд	Глазные симптомы	Сопутствующая БА
Топические (интраназальные) КС		+++	+++	+++	++	+
Оральные АГП		++	0/+	+++	++	0
Интраназальные АГП		++	+	+++	0	0
Деконгестанты		0	+++	0	0	0
Антилейкотриены		+	++	0	++	++
Кромоны*		+	+	+	+	0

*Применение в педиатрической практике.

лены развитием назальной обструкции, связанной с отеком слизистой и гиперпродукцией слизи, в условиях нарушения мукоцилиарного клиренса.

Несмотря на подробную этиопатогенетическую терапию ринита, возможно распределение на следующие варианты:

- Аллергический: сезонные и круглогодичные с интермиттирующим или персистирующим течением каждой из этих форм.
- Инфекционный (вирусный, бактериальный, грибковый).
- Неаллергический, неинфекционный ринит – разнородная группа нарушений носового дыхания, включающая профессиональный ринит, лекарственный ринит, гормональный ринит, ринит пожилых и идиопатический вазомоторный ринит, также выделяют локальный аллергический круглогодичный ринит, характеризующийся отсутствием специфических IgE и отрицательных аллергопроб, при наличии клиники [3].

Классификация **аллергического ринита (АР)** с разделением на интермиттирующий и персистирующий четко связана с длительностью симптомов (больше или меньше 4 дней в неделю и/или больше/меньше 4 нед в год). Интермиттирующий и персистирующий АР нельзя экстраполировать на сезонный и круглогодичный. АР не относится к числу тяжелых заболеваний, тем не менее он существенно снижает качество жизни больных, провоцирует нарушения сна, ограничивает возможности при обучении и профессиональной деятельности. Важность проблемы АР обусловлена также его тесной связью с такими заболеваниями, как бронхиальная астма (БА), острый (ОРС) и хронический риносинусит (ХРС), аллергический конъюнктивит, экссудативный средний отит, который чаще встречается у детей и связан с анатомическими возрастными особенностями [4, 5]. Хорошо известно, что заболеваемость АР достаточно часто предшествует развитию атопической БА, так, частота сочетания этих двух нозологий достигает 98% [6]. Для дифференциальной диагностики АР необходимо основываться на данных анамнеза и результатах специфического аллергологического обследования: положительные кожные тесты с аллергенами и/или выявление специфических IgE в сыворотке крови. Ринит считается неаллергическим, если результаты кожного тестирования или лабораторных тестов на определение специфического IgE отрицательны. Терапия АР включает патофизиологические и симптоматические методы: предотвращение или сокращение контакта с аллергеном, использование лекарственных средств (ЛС), обучение пациента, специфическая иммунотерапия, которая сужает спектр сенсibilизации и уменьшает объем терапии. По аналогии с консенсусом GINA (Global Initiative for Asthma) по БА введен контроль над симптомами ринита, инструментом для оценки которого могут служить оценка симптомов (TNSS – Total Nasal Symptom Score, TNNSS – Total Non-Nasal Symptom Score), качество жизни и объективные измерения, наиболее простым из которых является 30-секундный тест носового дыхания с закрытым ртом. Также для объективного измерения возможно применение опросников, например, СА-

RAT, RCAT, VAS, и др. Для контроля симптомов АР применяется ступенчатая терапия в зависимости от набора клинических симптомов и их тяжести. Выделяют 4 ступени: легкая, средняя, тяжелая и крайне тяжелая, требующая лечения у специалистов [4, 7]. Согласно концепции ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2012 г. обязательным условием независимо от степени тяжести АР является проведение элиминационных мероприятий (экологический контроль). В группу лекарственной терапии (медикаментозный контроль) входят: антигистаминные – АГП (пероральные и интраназальные) препараты, топические кортикостероиды (КС), интраназальные кромоны (преимущественно в педиатрической практике), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (антилейкотриены), интраназальные антихолинергические препараты (не зарегистрированы в Российской Федерации), увлажняющие средства для носа. Пероральные глюкокортикостероиды коротким курсом рассматриваются для крайне тяжелой степени АР, а моноклональные антитела в терапии АР используют только при сопутствующей тяжелой неконтролируемой БА. Деконгестанты как препарат скорой помощи рекомендованы для контроля над симптомами ринита. Начиная уже с легкой степени АР препаратом выбора являются АГП II поколения per os или их альтернатива – интраназальные формы, демонстрирующие не меньшую эффективность по сравнению с пероральными в отсутствие системных эффектов. Начиная со 2-й степени препаратами выбора являются топические КС или, как альтернатива, АГП, и только с 3-й ступени предлагается комбинированное лечение этими ЛС [4, 6].

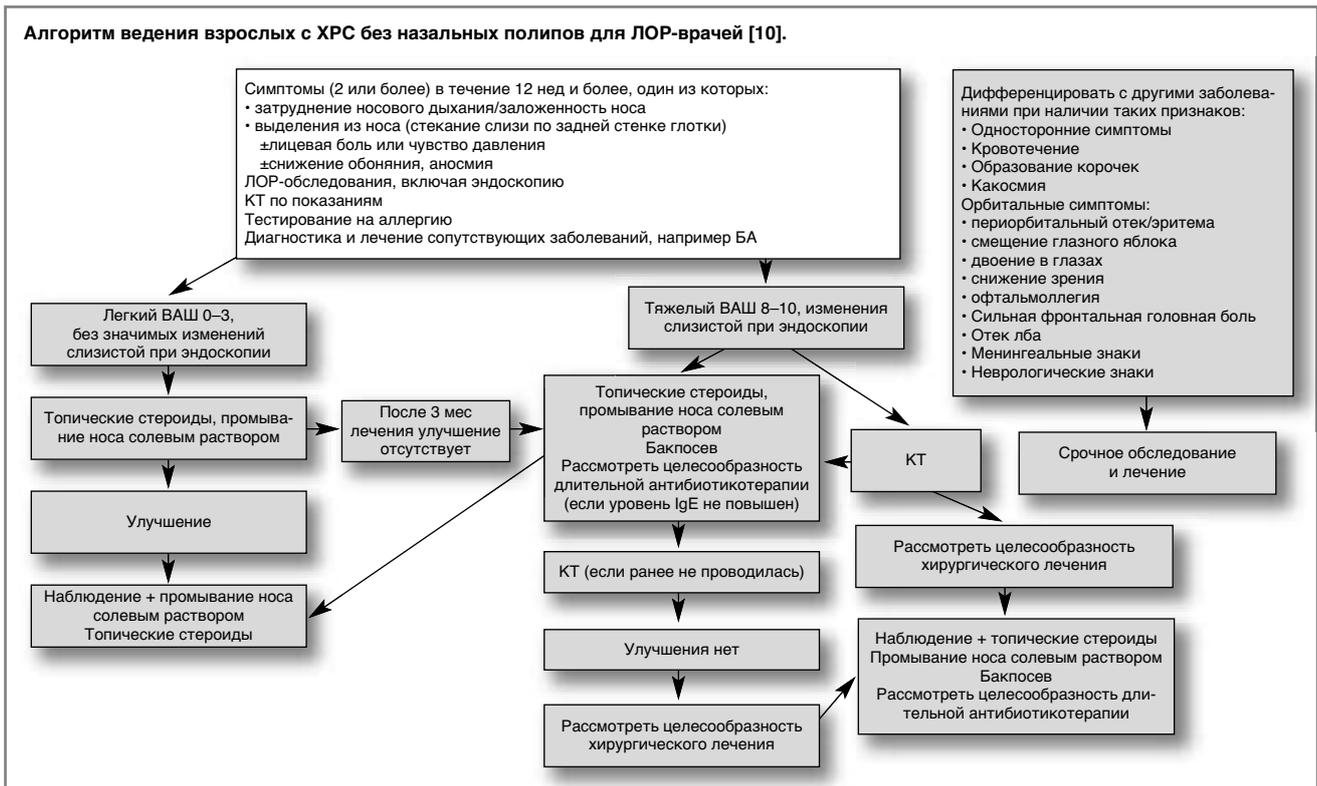
Выраженный противовоспалительный и противоотечный эффекты КС опосредованно приводят к снижению гиперпродукции отделяемого, что вместе с восстановлением работы мукоцилиарного клиренса позволит справиться с назальной обструкцией. Точно так же, как и в рекомендациях GINA, антилейкотриены присутствуют в рекомендациях ARIA на всех ступенях и используются в качестве альтернативы АГП и/или в комбинации с топическими КС. Однако при их назначении пациентам с АР следует учитывать некоторые особенности: так, метаанализ 9 клинических исследований с участием 5 тыс. пациентов с АР продемонстрировал схожую эффективность и безопасность антилейкотриенов по сравнению с пероральными АГП, при этом контроль над ночными симптомами АР (трудности с засыпанием, ночные пробуждения, заложенность носа) достигался лучше на антилейкотриенах, чем на АГП II поколения, которые более эффективно контролировали дневные симптомы (ринорея, зуд, чиханье; см. таблицу). Предпочтение антилейкотриенам должно быть отдано у пациентов с сезонным АР в сочетании с симптомами заболевания нижних дыхательных путей. Антилейкотриены или интраназальные АГП могут служить альтернативой при возникновении нежелательных лекарственных реакций на фоне использования АГП, а при тяжелом неконтролируемом течении АР в дополнение к назальным КС вполне обосновано назначение АГП II поколения per os утром, анти-

лейкотриенов – вечером. При сопутствующей БА антилейкотриен (монтелукаст) будет более эффективен, так как способствует достижению контроля над двумя заболеваниями – АР и БА. Несмотря на достаточную концентрацию тучных клеток в бронхиальном дереве, пероральные АГП не используются для лечения атопической БА. Предполагается, что в развитии аллергического бронхоспазма помимо гистамина участвуют другие биологически активные вещества, такие как цистеиниловые лейкотриены (cysLT) и факторы активации тромбоцитов (РАФ), действие которых оказывается более выраженным [8]. Другая версия свидетельствует, напротив, о слишком высокой локальной концентрации гистамина в легких, требующей высоких (токсических) доз пероральных АГП [9].

Несмотря на совершенно четкие рекомендации, казалось бы, значительно облегчающие выбор и объем терапии, крайне важно, предлагая лечение пациенту, учитывать его возраст, сопутствующие заболевания, трудоспособность, занятость на работе/учебе, комфорт и удобство применения ЛС, комплаенс. Эту проблему позволяют решить фиксированные комбинации, например, интраназальный АГП и топический КС (азеластина гидрохлорид + мометазона фураат).

Как уже говорилось, морфологическая общность слизистой ВДП определяет схожие патофизиологические механизмы при воспалении. Риносинусит – воспаление слизистой носа и околоносовых пазух, сопровождающееся двумя или более симптомами, один из которых – затруднение носового дыхания/заложенность носа или выделения из носа, при этом +/-боль/давление в области лица и +/-снижение обоняния (ЕРОС 2012, ААО-HNS 2016). В зависимости от длительности болезни (больше или меньше 12 нед) различают ОРС и ХРС. ОРС входит в топ-10 самых распространенных заболеваний, обусловленных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), и занимает 5-е место в мире по назначению антибактериальной терапии (АБТ) [10]. Рекомендации по тактике ведения пациентов с ОРС были пересмотрены, и на сегодняшний день для верификации диагноза ОРС достаточно оценки клиники и передней риноскопии, при этом рентгенологическая и лабораторная диагностика нецелесообразны [11]. Это находит

отражение в метаанализе 29 исследований с участием почти 10 тыс. пациентов с ОРС, где было показано, что бактерии выявляются не более чем в 60% случаев в пунктате из верхнечелюстной пазухи и в 30% – в мазке из среднего носового хода, что сводит к минимуму диагностическую значимость этого метода [12]. При сборе анамнеза и установлении этиологии ОРС следует уточнять наличие полипов и аллергии (зуд в носу, чиханье, водянистые выделения из носа, глазные симптомы, сезонность симптомов), а также кашля, который может быть обусловлен постназальным затеком. Важным вопросом при ОРС является целесообразность применения антибиотиков, которые при ОРС следует рекомендовать при усилении симптомов после 5-го дня или сохранении симптомов более 10 дней и менее 12 нед (так называемая вторая волна), а также при наличии гнойных выделений, повышении скорости оседания эритроцитов (СОЭ) или С-реактивного белка (СРБ), температуре более 38°C, свидетельствующих о присоединении бактериальной инфекции. Еще одним удобным и доступным критерием тяжести является оценка болевого синдрома в проекции околоносовых пазух и в зубах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ): так, ВАШ>7, расценивается как тяжелая степень риносинусита, требующая применения АБТ. Однако было показано, что при ОРС бактериальной этиологии антибиотики приносят лишь незначительную пользу: в 4 систематических обзорах было продемонстрировано, что процент излечения в течение 7–15 дней составляет 91% при назначении АБТ и 86% – при назначении плацебо [13]. Сомнительная в таких ситуациях клиническая эффективность АБТ и риски развития побочных эффектов усугубляются неблагоприятными отсроченными исходами: так, антибиотики более чем в 2 раза повышают риск хронизации процесса, что приводит к снижению качества жизни на протяжении последующих 2 лет. Это объясняется влиянием АБТ на гиперсекрецию бокаловидных клеток, хронизацию воспаления и изменения микробиоты придаточных пазух [14, 15]. Не рекомендовано проведение АБТ в отсутствие признаков бактериальной инфекции. Фармакоэпидемиологическое исследование в РФ с участием 4952 человек в возрасте от 1 до 17 лет свидетельствует о назначении АБТ: при неосложненном ОРВИ – в 59,6%, остром среднем



отите – 81,9%, ОРС – 95,5% [16]. При опросе 75 ЛОР-врачей в Санкт-Петербурге и Москве выяснено, что почти в 100% случаев в лечении ОРС используют АБТ, более 90% врачей назначают АГП, физиотерапию и деконгестанты, к пункции прибегают 84%, а топические КС назначают только 75% специалистов [10]. Злоупотребление АБТ является проблемой не только в РФ, так, в США при ОРС АБТ получают 85% пациентов [17]. Таким образом, назначение АБТ должно быть обоснованным, а оценка клиники и тяжести риносинусита позволяет своевременно и эффективно проводить этиотропное лечение.

В патогенезе ХРС могут быть включены несколько механизмов: бактериальные и/или грибковые агенты, формирование биопленок, мукоцилиарная дисфункция, наличие аллергии, повышение антигенной стимуляции иммунной системы, анатомические особенности, предшествующие хирургические вмешательства, генетические факторы, нарушение аэрации околоносовых пазух. Классифицируется ХРС по гистологическим характеристикам патологического процесса, согласно клиническим рекомендациям Российского общества ринологов (2012 г.): катаральный риносинусит, гнойный риносинусит, гнойно-полипозный риносинусит и полипозный риносинусит (ПРС).

При ХРС проведение компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух рекомендуется всем пациентам и является более информативным, чем рентгенологическое исследование. Пункцию пазух проводят не только для диагностики, преимущественно для забора биологического материала с дальнейшим проведением микробиологического исследования, но и с лечебной целью (удаление патологического секрета, введение ЛС).

Для контроля симптомов ХРС с доказанной эффективностью используются носовой душ с изотоническим раствором, топические КС (уровень доказательности 1А) длительно до 3 мес. Топические КС не действуют на нейтрофилы и макрофаги, не изменяя иммунный ответ на бактериальную инфекцию, поэтому гнойный воспалительный процесс не является противопоказанием для назначения современных топических КС [18, 19].

Обострение ХРС характеризуется усилением симптомов в течение 10 дней, гнойными выделениями из полости носа, повторным ухудшением после временного облегчения, лихорадкой, повышением СОЭ/СРБ, болью в проекции пазух, фактически это те же симптомы, как и при ОРС. Антибиотики применяются только при обострении ХРС, длительность курса 12–15 дней [20].

Спектр микроорганизмов в носовых ходах и околоносовых пазухах может различаться как в качественном, так и в количественном соотношении. Однако практически невозможно получить культуру из околоносовых пазух через нос без загрязнения резидентной назальной флорой. В носовых ходах на долю аэробов приходится около 80%, тогда как в верхнечелюстной пазухе количество аэробов и анаэробов приблизительно равнозначно, по 50%. Типичными возбудителями ОРС или обострения ХРС могут являться: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*. Преобладание анаэробов при ХРС связано с нарушением аэрации пазухи и снижением значений рН, что создает благоприятные условия для развития этих микроорганизмов в околоносовых пазухах [21, 22]. Ответить на вопрос о том, колонизатором или патогеном является данный микроорганизм, практически невозможно, так как одни и те же микроорганизмы или их ассоциации встречаются и при ОРС, и при ХРС или его обострении. Микробиология ХРС существенно не отличается от хронического ПРС [23, 24].

Роль биопленок в патогенезе ХРС до конца не определена, хотя впервые биопленки были обнаружены на слизистой пазух у пациентов именно с этой патологией. Приблизительно у 20% пациентов с ХРС и у 50% после эндо-

скопических вмешательств обнаруживаются биопленки, и с такой же частотой они выявляются в пазухах у лиц без ХРС. Поэтому воздействие на биопленки остается областью активных исследований. Привлекательным представляется применение местных антибиотиков и/или противогрибковых ЛС для лечения ХРС стабильного течения или обострения, поскольку можно было бы ожидать создание высоких локальных концентраций антибактериальных препаратов на поверхности слизистой. Однако в придаточные пазухи попадает не более 2–3% от общего объема орошения или распыленного раствора, что делает подобную терапию малоэффективной [24].

При проведении АБТ предпочтительным является применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов, альтернативой являются доксициклин, а также цефалоспорины II и III поколения, хотя их антипневмококковая активность значительно уступает аминопенициллину. Важно отметить, что противопоказанием для применения других β-лактамов является только жизнеугрожающая аллергия на пенициллин (IDSA, 2012). Что касается применения макролидов, важно учитывать не только их антибактериальное действие, но и плеiotропные эффекты, которые заключаются в иммуномодулирующем и мукоактивном действиях, противовоспалительном эффекте и способности влиять на биопленки. Установлено, что в России к 2007 г. частота нечувствительных к эритромицину штаммов пневмококка не превышала 12%, однако на сегодняшний день по данным ПЕГАС IV резистентность уже достигла 20% [25]. В связи с этим эксперты рекомендуют для лечения заболеваний дыхательных путей ограничить перечень рекомендованных макролидов только двумя – 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином с указанием на предпочтение джозамицина в связи с более низкой устойчивостью к нему пневмококков. Устойчивость пневмококков к респираторным фторхинолонам (левофлоксацину и моксифлоксацину) в настоящее время не является реальной проблемой для РФ, в связи с чем они рассматриваются как препараты 2-го выбора [25]. *H. influenzae* – второй по значимости этиологический возбудитель синусита и отита как у детей, так и у взрослых. Зачастую создаются ассоциации пневмококка и гемофильной палочки. Ключевой проблемой антибиотикорезистентности *H. influenzae* является продукция β-лактамаз. Микроорганизм малочувствителен к пенициллину, из β-лактамов наибольшей активностью характеризуются аминопенициллины, в том числе защищенные аминопенициллины, цефалоспорины II–III поколений. Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин обладают сходной активностью в отношении *H. influenzae*, устойчивости к этим препаратам в РФ не зарегистрировано. Но у ципрофлоксацина и офлоксацина нет антипневмококковой активности.

Муколитики ориентированы на стимуляцию мукоцилиарного транспорта, изменения реологических свойств и ускорения эвакуации слизи. Несмотря на уровень доказательности ПС, применение муколитиков *per os*, особенно при обострении ХРС, является патогенетически обоснованным и целесообразным, поскольку их эффекты вносят вклад в уменьшение обтурации околоносовых пазух. В лечении риносинуситов предпочтение отдается N-ацетилцистеину.

К хирургическому лечению ХРС прибегают для удаления необратимо измененных тканей и коррекции анатомических структур, необходимых для хорошей проходимости соустьев (см. рисунок).

ПРС – фенотип ХРС, основным клиническим проявлением которого является образование и рецидивирующий рост полипов. Заболевание является полиэтиологическим и может ограничиваться как локальными проявлениями, ограничивающимися только полостью носа, так и иметь

системный характер: сочетаться с БА (до 42% пациентов), непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (около 30% пациентов), синдромом Картагенера, фиброзирующим альвеолитом, муковисцидозом и др. Клинические полипы на основании доминирующего типа воспаления классифицируются на 2 фенотипа: эозинофильный и неэозинофильный. В европейских странах у большинства пациентов с ПРС (80–88%) определяется эозинофильный тип, механизмом которого является аллергенезависимое, Th2-опосредованное развитие хронического воспаления. Половина пациентов с ПРС в странах Азии имеют неэозинофильный фенотип, характеризующийся Th1/Th17-доминантным воспалением [26]. Одним из составляющих симптомокомплекса «аспириновая триада» также являются полипы, в тканевой структуре которых преобладают эозинофилы [27]. Патогенез аспириновой БА связан с дисбалансом в метаболизме эйкозаноидов (увеличение продукции $cysLT$) и снижением биосинтеза простагландина E_2 , контролирующего активность 5-липоксигеназы, что приводит к еще большему синтезу $cysLT$, и как следствие, развитию бронхоспазма, отека, продукции слизи, притоку эозинофилов, пролиферации гладких мышц и др. [28]. В связи с этим вполне патогенетически обоснованным является использование антагонистов $cysLTR1$ для пациентов с аспириновой триадой. Однако фенотипы аспириновой БА и ПРС по тяжести течения и уровню контроля являются одними из самых неблагоприятных, и эозинофильный характер воспаления диктует необходимость применения КС. В инструкции к применению монтелукаста нет показаний для лечения хронического ПРС. Терапия ПРС включает медикаментозные и хирургические методы. Медикаментозное лечение ПРС – это использование топических КС длительно (не менее 5 мес в год с перерывами) или пероральных КС коротким курсом (10–15 дней), считается более предпочтительным, чем хирургическое лечение, которое проводится при неэффективности консервативных методов. В России «золотым стандартом» является хирургическое удаление полипов – эндоскопическая полисинусотомия с последующим длительным назначением топических КС [29].

Заключение

Международные и отечественные рекомендации, данные метаанализа и исследований эффективности разных препаратов для лечения ОРС и ХРС показали, что топические КС имеют самую высокую степень доказательности IA в терапии как ОРС, так и ХРС.

Согласно рекомендациям, антибиотики показаны только при ОРС или обострении ХРС, в условиях клинической картины бактериального воспаления. Длительность применения АБТ обычно составляет 14 дней. Более продолжительные курсы АБТ в терапии обострений ХРС не находят широкого применения. Целесообразность проведения эрадикации возможного возбудителя с неустановленной патогенностью и дополнительный противовоспалительный эффект АБТ лимитируются риском развития неблагоприятных побочных реакций, растущей резистентностью и необходимостью сохранения собственной микробиоты. Основной целью лечения риносинуситов является не только воздействие на воспалительный очаг путем достижения эрадикации возбудителя, но и восстановление проходимости соустьев и улучшения аэрации околоносовых пазух.

В современных условиях предпочтительными считаются консервативные методы лечения ОРС или обострения ХРС, так как ЛС с доказанной эффективностью успешно справляются с синуситами без применения пункций.

Литература/References

1. Пискунов С.З., Пискунов Г.З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей эндоназальной

- ной хирургии. Учебное пособие для врачей. М.: ЛОО при Каб. Министров СССР, 1991. / Piskunov S.Z., Piskunov G.Z. Morfoloicheskie i funktsional'nye osobennosti slizisto obolochki nosa i okolonosovykh pazukh. Printsipy shchadashchei endonazal'noi khirurgii. Uchebnoe posobie dlia vrachei. M.: Loo pri Kab. Ministrov SSSR, 1991. [in Russian]
2. Национальное руководство по отоларингологии. Под ред. В.Т.Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Natsional'noe rukovodstvo po otolaringologii. Pod red. V.T.Pal'chuna. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
3. Лопатин А.С. Современная этиопатогенетическая классификация ринита. Ринит. М.: Литтрепа, 2010; с. 122, 126–7. / Lopatin A.S. Sovremennaiia etiopatogeneticheskaia klassifikatsiia rinita. Rinit. M.: Litterra, 2010; s. 122, 126–7. [in Russian]
4. ARIA 2012, ARIA 2010.
5. Ненасьева Н.М. Терапия аллергического ринита: какой антигистаминный препарат выбрать. ПМЖ. 2015; 9: 154–7. / Nenasheva N.M. Terapiia allergicheskogo rinita: kakoi antigistaminnyi preparat vybrat'. RMZh. 2015; 9: 154–7. [in Russian]
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению АР. ПРАКИ 2013 г. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu AR. PRAKI 2013 g. [in Russian]
7. Papadopoulos N.G. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACtALL report. Allergy 2015; 70 (5): 474–94.
8. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Книга вторая. Часть IV. Противовоспалительные и противоаллергические средства. М.: Практика, 2006; с. 502–6. / Klinicheskaia farmakologiya po Gudmanu i Gilmanu. Kniga vtoraiia. Chast' IV. Protivovospalitel'nye i protivallergicheskie sredstva. M.: Praktika, 2006; s. 502–6. [in Russian]
9. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельникова М.Я. М.: Физматлит, 2010; с. 213–35. / Shimanovskii N.L., Epinetov M.A., Mel'nikova M.Ia. M.: Fizmatlit, 2010; s. 213–35. [in Russian]
10. Российское общество ринологов. Клинические рекомендации. www.rhinology.ru / Rossiiskoe obshchestvo rinologov. Klinicheskie rekomendatsii. www.rhinology.ru [in Russian]
11. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации. М.–СПб, 2014. / Printsipy etiopatogeneticheskoi terapii ostrykh sinusitov. Metodicheskie rekomendatsii. M.–SPb, 2014. [in Russian]
12. Smith SS, Ference EN, Evans CT. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2015; 125 (1): 57–69.
13. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016; 6: s22–209.
14. Maxfield A.Z., Gregorio L.L., Busaba N.Y. General antibiotic exposure is associated with increased risk of developing chronic rhinosinusitis. The American Laryngological Rhinological and otological society 2016.
15. Микробиоценозы и здоровье человека. Под ред. В.А.Алешкина, С.С.Афанасьева, А.В.Караулова. М.: Династия, 2015; с. 212–39. / Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka. Pod red. V.A.Aleshkina, S.S.Afanas'eva, A.V.Karaulova. M.: Dinastiia, 2015; s. 212–39. [in Russian]
16. Рачина С.А., Козлов Р.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 2: 20–7. / Rachina S.A., Kozlov R.S. Tatochenko V.K. i dr. Praktika lecheniia ostrykh respiratornykh infektsii u detei v ambulatorno-poliklinicheskikh uchrezhdeniakh RF: rezul'taty mnogotsentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia. Klin. farmakologiya i terapiia. 2016; 2: 20–7. [in Russian]
17. Benninger MS, Holy CE, Track D. Acute rhinosinusitis: prescription patterns in real-world setting. OHNS 2016; 154 (5): 957–62.
18. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2009 (4): CD005149.
19. Абдулкеримов Х.Т., Гаращенко Т.И., Кошель В.И. и др. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб. Полифорум Групп, 2014. / Abdulkirimov Kh.T., Garashchenko T.I., Koshef' V.I. i dr. Printsipy etiopatogeneticheskoi terapii ostrykh sinusitov: metodicheskie rekomendatsii. SPb. Poliforum Grupp, 2014. [in Russian]
20. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика, принципы лечения. Клинические рекомендации. Под ред. А.С.Лопатина. М.: Практическая медицина, 2014. / Khronicheskii rinosinusit: patogenez, diagnostika, printsipy lecheniia. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. A.S.Lopatina. M.: Prakticheskaia meditsina, 2014. [in Russian]
21. Свистушкин В.М., Авербух В.М. Лечебная тактика при хроническом синусите ПМЖ. 2014; 9: 648–9. / Svistushkin V.M., Averbukh V.M. Lechebnaia taktika pri khronicheskom sinusite RMZh. 2014; 9: 648–9. [in Russian]
22. Руководство по клинической практике IDSA для острого бактериального риносинусита у детей и взрослых. 2012. www.idsociety.org / Rukovodstvo po klinicheskoi prakti-

- ke IDSA dlia ostrogo bakterial'nogo rinosinuita u detei i vzroslykh. 2012. www.idsociety.org [in Russian]
23. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (2 Suppl): S1–S39.
 24. Barshak MB, Durand ML. The role of infection and antibiotics in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017; 2 (1): 36–42.
 25. Сидоренко С.В., Яковлев С.В., Спичак Т.В. и др. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2016; 4: 10–20. / Sidorenko S.V., Yakovlev S.V., Spichak T.V. et al. Strategy and tactics of the rational use of antimicrobial drugs in outpatient practice. *Eurasian clinical guidelines*. 2016. *Pediatrics* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2016; 4: 10–20. [in Russian]
 26. Dawei Wu, Yongxiang Wei, Benjamin S. Bleier Emerging Role of Proteases in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7: 538.
 27. White AA, Doherty TA. Role of group 2 innate lymphocytes in aspirin-exacerbated respiratory disease pathogenesis. *Am J Rhinol Allergy* 2018; 32 (1): 7–11.
 28. Machado-Carvalho L, Roca-Ferrer J, Picado C. Prostaglandin E2 receptors in asthma and in chronic rhinosinusitis/nasal polyps with and without aspirin hypersensitivity. *Respir Res* 2014; 15: 100.
 29. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация отоларингологов. 2014. / Polipoznyi rinosinit. Klinicheskie rekomendatsii. *Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otolaringologov*. 2014. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бердникова Надежда Георгиевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», врач – клинический фармаколог, пульмонолог ГБУЗ «ГКБ им. И.В.Давыдовского». E-mail: berdnikova@mail.ru

Екатеринчев Вячеслав Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Пушкина Светлана Леонидовна – канд. мед. наук, внештатный специалист аллерголог-иммунолог СВО, врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ ГП №107

