

CONSILIUM MEDICUM

Том 23, №3, 2021

VOL. 23, No. 3, 2021

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Особенности диагностики и лечения одонтогенных верхнечелюстных синуситов

■ Первично выявленные новообразования носоглотки

■ Осложнения риносинуситов

■ Фаринголарингеальный рефлюкс у беременных

■ Кохлеарная имплантация у пациентов с коморбидной патологией

■ Пациент со слезотечением на приеме у врача-оториноларинголога

■ Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

COVID-19:

- и внебольничная пневмония
- профилактика гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии
- «долгий COVID»

■ Хирургическая биопсия легкого для постановки диагноза лимфангиолейомиоматоза

■ Комплексная терапия и реабилитация пациентов с заболеваниями органов дыхания

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в базы данных ВИНТИ РАН, Высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ).

Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала

Фомин Виктор Викторович,
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва, Россия

Главный редактор номера:

Раздел Оториноларингология
Карпищенко Сергей Анатольевич,
д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Раздел Пульмонология

Синопальников Александр Игоревич,
д.м.н., профессор, Российская медицинская
академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2021, том 23, №3

Авдеев Сергей Николаевич
чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор, Научно-
исследовательский институт пульмонологии,
Москва, Россия

Крюков Андрей Иванович,
д.м.н., профессор, Научно-исследовательский
клинический институт оториноларингологии
им. Л.И. Свержевского, Российский
национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

Морозова Светлана Вячеславовна,
д.м.н., профессор, Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Чучалин Александр Григорьевич,
академик РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский институт
пульмонологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 36 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

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

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2021 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: consiliummedicum.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Юлия Агафонова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Светлана Каргина
+7 (495) 098-03-59 (доб. 330)

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Научные редакторы:
Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:
Марина Витвицкая, Ольга Мелентьева,
Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Dimensions.

Editor-in-Chief

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editor-in-Chief of the issue:

Section Otorhinolaryngology

Sergey A. Karpishchenko,

M.D., Ph.D., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Section Pulmonology

Alexander I. Sinopalnikov,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum 2021, Volume 23, No. 3

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Andrei I. Kriukov,

M.D., Ph.D., Professor, Sverzhetskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Svetlana V. Morozova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aleksandr G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №Ф077-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 36 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article.

consiliummedicum.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2021.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Website: consiliummedicum.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Yuliya Agafonova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova
+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva
+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Svetlana Kargina
+7 (495) 098-03-59 (ext. 330)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@consiliummedicum.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editors-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Olga Melenteva,
Evgeniia Aratova

Design and layout:

Sergey Sirotin

Printing House: Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычёв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушколова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Ливзан М.А., профессор, д.м.н. (Омск)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsylin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexander I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Особенности диагностики и лечения одонтогенных верхнечелюстных синуситов С.А. Карпищенко, Е.В. Болознева, Е.С. Карпищенко	ОБЗОР 203
Осложнения риносинуситов С.А. Карпищенко, Е.В. Болознева, О.Е. Верещагина	ОБЗОР 206
Местная терапия в лечении пациентов с острым риносинуситом С.В. Старостина, Д.А. Сивохин	ОБЗОР 210
Клинико-лучевые особенности смешанных полипозной и полипозно-гнойной форм хронических риносинуситов в сочетании с зубочелюстной патологией А.А. Зубарева, С.А. Карпищенко, М.А. Шавгулидзе	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 216
Результаты лечения риносинусита и синдрома обструктивного апноэ сна у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций С.И. Алексеев, С.А. Карпищенко, И.Г. Арустамян, О.А. Станчева	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 222
Коррекция носовой перегородки у детей с хирургической патологией околоносовых пазух С.И. Алексеев, С.А. Карпищенко, Б.О. Мельник	ОБЗОР 226
Тактика ведения пациентов с первично выявленным новообразованием носоглотки О.Е. Верещагина, С.А. Карпищенко, Д.А. Алексеева, О.А. Станчева, Ю.А. Роднева, К.А. Халилова	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 231
Скрининговый способ диагностики фаринголарингеального рефлюкса М.А. Рябова, Н.А. Шумилова, Л.В. Георгиева, А.В. Тишков	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 236
Пациент со слезотечением на приеме у врача-оториноларинголога О.Е. Верещагина, С.А. Карпищенко, А.А. Карпов	ОБЗОР 240
Влияние интраназального флутиказона пропионата на респираторную обструкцию при пыльцевой аллергии Н.Г. Астафьева, И.А. Перфилова, Е.Н. Удовиченко	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 244
Сравнительный анализ результатов кохлеарной имплантации под общей и местной анестезией у пациентов с коморбидной патологией Х.М.А. Диаб, Н.А. Дайхес, А.М. Араби, О.А. Пашинина, Д.С. Кондратчиков	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 250
Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии С.В. Рязанцев, С.С. Павлова, С.А. Еремин, В.Д. Горпинич	ОБЗОР 256

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Долгий COVID-19 Ю.Г. Белоцерковская, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов, А.И. Синопальников	ОБЗОР 261
COVID-19 и внебольничная пневмония А.И. Синопальников	ОБЗОР 269
Актуальность профилактики гриппа и пневмококковой инфекции в период продолжающейся пандемии COVID-19 Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов	ОБЗОР 275
Структура сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов, содержащихся в исправительных учреждениях ФСИН России М.Е. Вострокнутов	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ 280
Диагностика лимфангиолейомиоматоза: роль хирургической биопсии легкого М.А. Макарова, А.В. Черняк, Т.Н. Карнозова, О.Н. Бродская, С.А. Красовский	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 285
Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей Г.М. Куклина, Н.Н. Макарьянц	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 292
Аминодигидрофалазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания Д.И. Трухан, Н.В. Багешева, А.В. Мордык, Е.Ю. Небесная	ОБЗОР 296

Contents

OTORHINOLARYNGOLOGY

	REVIEW
Treatment and diagnostic features of odontogenic maxillary sinusitis Sergey A. Karpishchenko, Elizaveta V. Bolozneva, Elena S. Karpishchenko	203
	REVIEW
Complications of rhinosinusitis Sergey A. Karpishchenko, Elizaveta V. Bolozneva, Olga E. Vereshchagina	206
	REVIEW
Topical therapy in the treatment of patients with acute rhinosinusitis in adults Svetlana V. Starostina, Dmitrii A. Sivokhin	210
	ORIGINAL ARTICLE
Clinical and radiation diagnostics of mixed forms of chronic sinusitis in combination with dentoalveolar pathology Anna A. Zubareva, Sergey A. Karpishchenko, Marina A. Shavgulidze	216
	ORIGINAL ARTICLE
Results of treatment for rhinopathy and obstructive sleep apnea syndrome in children with adenoid hypertrophy/vegetations Svetlana A. Alekseenko, Sergey A. Karpishchenko, Irina G. Arustamyan, Olga A. Stancheva	222
	REVIEW
Correction of the nasal septum in children with surgical pathology of the paranasal sinuses Svetlana I. Alekseenko, Sergey A. Karpishchenko, Baurzhan O. Melnik	226
	CASE REPORT
Tactics of managing patients with primarily detected nasopharyngeal neoplasm Olga E. Vereshchagina, Sergey A. Karpishchenko, Diana A. Alekseeva, Olga A. Stancheva, Yuliia A. Rodneva, Karima A. Khalilova	231
	ORIGINAL ARTICLE
Screening method for diagnosis of pharyngolaryngeal reflux Marina A. Ryabova, Natalia A. Shumilova, Liubov V. Georgieva, Artem V. Tishkov	236
	REVIEW
A patient with lacrimation at an otorhinolaryngologist consultation Olga E. Vereshchagina, Sergey A. Karpishchenko, Artemiy A. Karpov	240
	ORIGINAL ARTICLE
Effect of intranasal fluticasone propionate on respiratory obstruction in pollen allergy Natalia G. Astafieva, Irina A. Perfilova, Ekaterina N. Udovichenko	244
	ORIGINAL ARTICLE
Comparative analysis of the results of cochlear implantation under general and local anesthesia in patients with comorbid pathology Khassan M.A. Diab, Nikolai A. Daikhes, Aflaton M. Arabi, Olga A. Paschinina, Dmitrii S. Kondratchikov	250
	REVIEW
Antiseptics as an alternative to systemic antibiotic therapy Sergey V. Ryazantsev, Svetlana S. Pavlova, Sergey A. Eremin, Valery D. Gorpinich	256
PULMONOLOGY	
	REVIEW
Long COVID-19 Yulia G. Belotserkovskaya, Anna G. Romanovskikh, Igor P. Smirnov, Alexander I. Sinopalnikov	261
	REVIEW
COVID-19 and community-acquired pneumonia Alexander I. Sinopalnikov	269
	REVIEW
The actuality of preventing influenza and pneumococcal infection during the ongoing COVID-19 pandemic Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov	275
	ORIGINAL ARTICLE
The structure of comorbidities in cases of fatal outcomes in HIV-infected patients held at reform facilities of the Federal Penitentiary Service of Russia Mikhail E. Vostroknutov	280
	CASE REPORT
Diagnosis of lymphangioliomyomatosis: the role of surgical lung biopsy Marina A. Makarova, Aleksandr V. Chernyak, Tatiana N. Karnozova, Olga N. Brodskaya, Stanislav A. Krasovskiy	285
	CASE REPORT
Description of COVID-19 infection course in a patient with multiple comorbidity: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis and deep vein thrombosis in the lower extremities Galina M. Kuklina, Natalia N. Makar'iants	292
	REVIEW
Aminodihydrophthalazinedione sodium in prevention, therapy and rehabilitation of patients with respiratory diseases Dmitry I. Trukhan, Natalya V. Bagisheva, Anna V. Mordyk, Ekaterina Yu. Nebesnaya	296

Особенности диагностики и лечения одонтогенных верхнечелюстных синуситов

С.А. Карпищенко[✉], Е.В. Болознева, Е.С. Карпищенко

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В наши дни доля одонтогенных верхнечелюстных синуситов (ОВС), по данным разных авторов, может достигать 40% среди всех гайморитов. Приведен литературный обзор проблемы диагностики и лечения ОВС. Применение современных методов лучевого исследования позволяет идентифицировать причину синусита и выявить его одонтогенную природу. Основным в лечении одонтогенного синусита является устранение стоматогенной причины болезни. В современной оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии существует несколько вариантов доступов к верхнечелюстным пазухам: операция по Калдуэллу–Люку, эндоскопический трансназальный подход с доступом через нижний и/или средний носовой ход. Описан клинический опыт лечения 36 пациентов с ОВС в клинике оториноларингологии. ОВС не обладают специфической симптоматикой. До сих пор нет четких рекомендаций по выбору одного из доступов в зависимости от патологии, анатомии, сопутствующих заболеваний и т.д.

Ключевые слова: верхнечелюстной синусит, функциональная эндоскопическая хирургия синуса, одонтогенный, компьютерная томография

Для цитирования: Карпищенко С.А., Болознева Е.В., Карпищенко Е.С. Особенности диагностики и лечения одонтогенных верхнечелюстных синуситов. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 203–205. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200702

REVIEW

Treatment and diagnostic features of odontogenic maxillary sinusitis

Sergey A. Karpishchenko[✉], Elizaveta V. Bolozneva, Elena S. Karpishchenko

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Nowadays, the share of odontogenic maxillary sinusitis according to various authors can reach 40% among all sinusitis. The literature review of the diagnostic and treatment features of odontogenic maxillary sinusitis is done. The use of modern methods of radiation examination allows us to identify the cause of sinusitis and reveal its odontogenic nature. The main thing in the treatment of odontogenic sinusitis is the elimination of the stomatogenic cause of the disease. There are several different types of surgical treatment of maxillary sinus disease: Caldwell–Luke operation, endoscopic transnasal approach with access through the lower and/or middle nasal passage. Our clinical experience of treatment of 36 patients with odontogenic maxillary sinusitis at the ENT department. Odontogenic maxillary sinusitis does not have specific symptoms. There are no recommendations how to choose any approach according to pathology, anatomy, additional diseases etc.

Keywords: maxillary sinusitis, FESS, odontogenic, computed tomography

For citation: Karpishchenko SA, Bolozneva EV, Karpishchenko ES. Treatment and diagnostic features of odontogenic maxillary sinusitis. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 203–205. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200702

Введение

Верхнечелюстной синусит – воспалительный процесс, протекающий в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи. Природа заболевания может быть различна. Развитие патологического процесса возможно вследствие риногенных и одонтогенных причин. Синусит, длящийся более 12 нед, называется хроническим [1].

Одонтогенный верхнечелюстной синусит (ОВС) возникает в связи с распространением инфекционного процесса из полости рта, попаданием пломбировочного материала, фрагментов зубов, перфорацией дна пазухи и т.д. В наши дни доля ОВС, по данным разных авторов, может достигать 40% среди всех гайморитов [2]. Рост удельного веса заболеваемости связан не только с улучшением диагностических возможностей, но и с увеличением количества оперативных вмешательств в области альвеолярных отростков челюстей.

Диагностика

Точная диагностика одонтогенного синусита важна, потому что он отличается от гайморитов другой этиологии, так как имеет свою патофизиологию, микробиологию, тактику лечения. Распознать одонтогенную причину заболевания без дополнительных методов обследования зачастую невозможно. Наиболее полным и точным способом диагностики стоматогенного гайморита является конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ). Небольшая лучевая нагрузка метода позволяет врачу не только верно диагностировать заболевание и его причины, но и в дальнейшем с помощью дополнительных контрольных снимков оценивать динамику процесса [3]. Кроме того, разрешение метода позволяет увидеть такие мелкие структуры зубочелюстной системы, как периодонтальная щель. Расширение последней свидетельствует о наличии воспалительного процесса

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Болознева Елизавета Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии с клиникой, мл. науч. сотр. отд. оториноларингологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: bolozneva-ev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0086-1997

Карпищенко Елена Сергеевна – аспирант, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: eskstom@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1777-5473

[✉]Sergey A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Elizaveta V. Bolozneva – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: bolozneva-ev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0086-1997

Elena S. Karpishchenko – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: eskstom@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1777-5473

в тканях пародонта, что может являться причиной синусита.

Классическими симптомами ОВС являются односторонняя заложенность носа, ринорея, изменение обоняния, возможны головные боли, стекание по задней стенке глотки. Особых симптомов, характерных только для одонтогенного гайморита, не выявлено.

Боль в области зубов верхней челюсти не может являться диагностическим критерием для постановки диагноза ОВС [4]. Болевой синдром может возникать вследствие изменения давления в верхнечелюстных пазухах из-за прогрессии воспалительного процесса. В таких случаях болевая реакция зубов будет являться вторичным симптомом заболевания.

Лечение

Тактика лечения одонтогенного синусита отличается от синуситов других этиологий. Гайморит, вызванный попаданием инородного тела (пломбировочного материала, фрагмента зуба, имплантата и т.д.), требует обязательного удаления последнего из полости пазухи для предупреждения распространения инфекционно-воспалительного процесса на смежные органы и ткани. Гайморит, вызванный распространением инфекционного процесса из периапикальных тканей на слизистую пазухи, для успешного лечения требует удаления причинного зуба, выполнения зубосохраняющего консервативного лечения в сочетании с гайморотомией и т.д.

Существует несколько оперативных доступов к верхнечелюстной пазухе: операция по Калдуэллу–Люку, эндоскопический трансназальный подход с доступом через нижний и/или средний носовой ход. Современная модификация гайморотомии через переднюю стенку пазухи не предполагает полное удаление слизистой пазухи, а только эрадикацию патологического содержимого и измененных тканей. Безусловно, принято считать, что функциональная синусохирургия, предложенная Мессерклингером и Штаммбергером во второй половине XX в., является наиболее физиологичной, потому что доступ формируется в области естественного соустья. Однако оперативное лечение различных патологий верхнечелюстных пазух с доступом через переднюю стенку пазухи проводится и по сей день. Доступ к пазухе через нижний носовой ход признан и применяется многими челюстно-лицевыми хирургами и оперирующими оториноларингологами. Практически невозможно получить орбитальные осложнения, используя этот метод. Некоторые авторы описывают рециркуляцию слизи верхнечелюстного синуса после гайморотомии через нижний носовой ход при сохранении стойкого соустья [5]. Экспериментальных доказательств этому в литературе не представлено. В некоторых случаях даже при сохранении стойкого сообщения синуса с полостью носа через определенный временной промежуток происходит полное рубцевание операционного окна в нижнем носовом ходе [6]. Стоит отметить, что не во всех случаях обязательно накладывать стойкое соустье в нижнем носовом ходе. Иногда достаточно создать временное операционное окно. До сих пор не существует однозначных критериев выбора хирургического доступа к максиллярному синусу. Каждый хирург основывается на своих знаниях, умениях и опыте.

Перфоративные синуситы

Отдельно рассматриваются перфоративные верхнечелюстные синуситы. По данным авторов, их доля среди всех одонтогенных гайморитов может достигать 75%. Наиболее часто перфорация дна верхнечелюстной пазухи возникает во время удаления верхних моляров. В случае возникновения сообщения полости рта и пазухи хирург должен сделать все возможное для его устранения. Часто перфорации диаметром менее 5 мм спонтанно рубцуются. Перфорации более 5 мм требуют хирургического вмешательства. Хирург

Рис. 1. Данные КЛКТ пациента №1. Фрагмент зуба (отмечен перекрестием) в просвете верхнечелюстной пазухи.



может использовать различные слизисто-надкостничные лоскуты из области преддверия полости рта, неба, мобилизацию комка Биша. Применение саморассасывающихся коллагеновых материалов также благоприятно сказывается на заживлении в области перфорации. Удаления зубов верхней челюсти, выполняемые в острую фазу воспаления, будут predisposing к возникновению перфорации, а ее закрытие до купирования воспалительной реакции не всегда возможно [7].

В случае возникновения перфорации и несвоевременных ее диагностики и лечения, несоблюдения пациентом рекомендаций возможно формирование стойкого сообщения полости рта с пазухой или ороантрального свища. Со стороны полости рта свищевой ход выслан многослойным плоским эпителием, со стороны синуса – мерцательным. В области свищевого хода в верхнечелюстной пазухе возможна метоплазия эпителия через 3–4 мес существования свища [8].

Клинический опыт

В клинике оториноларингологии с января по июль 2020 г. проведено лечение 109 пациентов с верхнечелюстными синуситами. Из них 33% – с ОВС. Всем пациентам выполнялась КЛКТ для уточнения возможных причин заболевания, анатомии синуса, степени распространения заболевания. У 17 пациентов обнаружены инородные тела синусов, в том числе с признаками грибковых тел. Всего 10 пациентов имели рентгенологические признаки хронического синусита (кистоподобное образование в полости синуса в области зубов верхней челюсти с признаками периапикального инфекционного процесса, проведенного ранее эндодонтического лечения). Всего 6 пациентов поступали в отделение с клиническими признаками острого или обострения хронического синусита, 36 пациентам проведено оперативное лечение эндоскопическим трансназальным подходом с доступом через нижний носовой ход. У 6 пациентов проводилось консервативное лечение с применением системных β-лактамов антибактериальных препаратов для купирования явлений острого воспаления. В дальнейшем эти пациенты направлены к врачу стоматологу-хирургу для устранения причины заболевания.

Два пациента направлены врачом-стоматологом в день образования перфорации дна пазухи и попадания инородного тела (корень зуба) в полость синуса. Удаление зубов осуществлялось в плановом порядке, без клинических проявлений верхнечелюстного синусита. При поступлении в ЛОР-стационар активных жалоб пациенты не предъявляли. Им выполнена КЛКТ (рис. 1, 2) [9] для локализации инородных тел в полости синуса. В условиях местной анестезии

Рис. 2. Данные КЛКТ пациента №2. Фрагмент зуба (отмечен перекрестьем) в просвете верхнечелюстной пазухи.



проведено удаление инородных тел через нижний носовой ход с использованием ригидной эндоскопической техники, без формирования стойкого соустья. Учитывая невыраженность симптоматики со стороны гайморовой пазухи, отсутствие острого процесса и тяжелой сопутствующей патологии у пациентов, в послеоперационном периоде системная антибактериальная терапия не проводилась. Пациентам назначены местные деконгестанты на 1 нед, ирригация полости носа солевыми растворами, местные антибактериальные спреи на 5 дней. Оба пациента выписаны на амбулаторное лечение в день операции.

Выводы

1. ОВС не обладают специфической симптоматикой. Применение современных методов лучевого исследования (например, КЛКТ) позволяет идентифицировать причину синусита и выявить его одонтогенную природу.
2. Основным в лечении одонтогенного синусита является устранение стоматогенной причины болезни.

3. Не существует критериев выбора оперативного доступа к максиллярному синусу в зависимости от заболевания, анатомии пазухи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Aukštakalnis R, Simonavičiūtė R, Simuntis R. Treatment options for odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*. 2018; 20 (1): 22–6.
2. Vidal F, Coutinho TH, Ferreira DC, et al. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review. *Acta Odontol Scand*. 2017; 75: 623–33.
3. Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Болознева Е.В., и др. Способы удаления инородных тел верхнечелюстных пазух. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85 (5): 78–82 [Karpishchenko SA, Vereshchagina OE, Bolozneva EV, et al. Sposoby udaleniya inorodnykh tel verhnechelyustnykh pazuh. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020; 85 (5): 78–82 (in Russian)].
4. Simuntis R, Kubilius R, Vaitkus S. Odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*. 2014; 16 (2): 39–43.
5. Mladina R, Vuković K, Poje G. The two holes syndrome. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23 (6): 602–4. DOI: 10.2500/ajra.2009.23.3375
6. Карпищенко С.А., Усманова Д.А., Болознева Е.В., и др. Способ удаления инородного тела верхнечелюстной пазухи. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2019; 25 (3): 73–7 [Karpishchenko SA, Usmanova DA, Bolozneva EV, et al. Sposob udaleniya inorodnogo tela verhnechelyustnoj pazuhi. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2019; 25 (3): 73–7 (in Russian)].
7. Borgonovo A, Berardinelli F, Favale M. Surgical options in oroantral fistula treatment. *Open Dental Journal*. 2012; 6: 94–8.
8. Beer F, Körpert W, Passow H, et al. Reduction of collateral thermal impact of diode laser irradiation on soft tissue due to modified application parameters. *Lasers in Medical Science*. 2012; 27 (5): 917–21.
9. Карпищенко С.А., Яременко А.И., Гевлич Е.К. Миграция инородных тел в верхнечелюстном синусе. *Российская оториноларингология*. 2014; 70 (3): 54–6 [Karpishchenko SA, Yaremenko AI, Gevlich E.K. Migratsiya inorodnykh tel v verhnechelyustnom sinuse. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2014; 70 (3): 54–6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Осложнения риносинуситов

С.А. Карпищенко[✉], Е.В. Болотнева, О.Е. Верещагина

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье представлены литературный обзор проблемы внутричерепных и орбитальных осложнений риносинуситов, а также современная классификация риносинуситов согласно European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – 2020. Перечислены возможные осложнения острых и обострения хронических воспалительных заболеваний, особенности развития, связанные с топографо-анатомической локализацией в проекции лицевого и мозгового черепа околоносовых пазух, орбит и собственно структур центральной нервной системы. Описаны преимущества компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии параназальных синусов при диагностике патологических процессов, особенно в случаях осложненных форм риносинуситов. Также представлены клинический пример развития абсцесса орбиты, трудности его диагностики, выбор алгоритма хирургического лечения. В заключение репрезентированы рекомендации для практикующих оперирующих оториноларингологов, отражающие ключевые моменты диагностики и лечения осложненных форм риносинуситов.

Ключевые слова: осложнения риносинуситов, эндоскопическая риносинусохирургия, навигационное оборудование, компьютерная и магнитно-резонансная томография околоносовых пазух, абсцесс орбиты, орбитальное осложнение риносинусита, хронический синусит

Для цитирования: Карпищенко С.А., Болотнева Е.В., Верещагина О.Е. Осложнения риносинуситов. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 206–209. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200630

REVIEW

Complications of rhinosinusitis

Sergey A. Karpishchenko[✉], Elizaveta V. Bolozneva, Olga E. Vereshchagina

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article presents a literature review of the problem of intracranial and orbital rhinosinusitis complications. The modern classification of rhinosinusitis according to European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – 2020 is presented. The possible complications of acute and exacerbation of chronic inflammatory diseases, the features of development associated with the topographical and anatomical localization in the facial and cerebral skull region. The advantages of paranasal sinuses computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathological processes, especially in cases of complicated forms of rhinosinusitis, are described. Also, a clinical example of the orbital abscess development, its diagnosis difficulties, and the choice of a surgical treatment algorithm are presented. In conclusion, recommendations for practicing ENT surgeons are presented, reflecting the key points of diagnosis and treatment of complicated forms of rhinosinusitis.

Keywords: complications of rhinosinusitis, endoscopic sinus surgery, navigation equipment, computed tomography and magnetic resonance imaging of the paranasal sinuses, orbital abscess, orbital complication of rhinosinusitis, chronic rhinosinusitis

For citation: Karpishchenko SA, Bolozneva EV, Vereshchagina OE. Complications of rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 206–209. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200630

Риносинусит – это воспаление слизистой оболочки и подслизистого слоя полости носа и околоносовых пазух, в некоторых случаях распространяющееся на надкостницу и, при наличии особо патогенной агрессивной микрофлоры, на подлежащую костную ткань [1]. Риносинусит является одним из самых распространенных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей практически во всех странах мира [2]. Число регистрируемых случаев данной патологии ежегодно увеличивается в США на 13–16%, в государствах Европы – в среднем на 10,9% (по данным литературы – от 6,9 до 27,1%), в Китае – на 8% (от 4,2 до 10,2%) [3]. В международных клинических рекомендациях European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal

Polyps – 2020 риносинусит подразделяют на три типа согласно течению заболевания:

1-й – острый риносинусит – воспаление полости носа и околоносовых синусов с наличием клинической картины менее 12 нед, развивающееся вследствие респираторной вирусной инфекции или обычной простуды (common cold);

2-й – рецидивирующий риносинусит – воспалительные изменения носа и параназальных синусов, возникающие 4 и более раз в течение года с наличием периодов полного отсутствия симптомов между эпизодами;

3-й – хронический риносинусит – наличие симптомов воспалительного заболевания внутриносовых структур более 12 нед без полной регрессии [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Болотнева Елизавета Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии с клиникой, мл. науч. сотр. отд. оториноларингологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: bolozneva-ev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0086-1997

Верещагина Ольга Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой, зав. оториноларингологическим отделением ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: vereschagina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9480-6547

[✉]Sergey A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Elizaveta V. Bolozneva – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: bolozneva-ev@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0086-1997

Olga E. Vereshchagina – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: vereschagina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9480-6547

Хроническое воспаление носа и околоносовых пазух может провоцировать рост полипозных изменений слизистой оболочки (полипозный риносинусит). Наличие перманентного воспаления этой анатомической области может проходить и без наличия полипозных разрастаний – хронический риносинусит без полипов [5].

Клиническая картина риносинусита сопровождается классическими симптомами, включающими заложенность носа, затруднение носового дыхания, выделениями из носа слизистого, слизисто-гнояного характера, проявляющимися передней ринореей или постназальным затеком. Пациенты могут предъявлять жалобы на болевые ощущения или чувство давления в проекции лицевого скелета черепа, снижение или полную потерю обоняния. Перечисленные симптомы являются клиническими проявлениями как острого, так и обострения хронического воспалительного процесса синоназальной области. При своевременном лечении воспалительный процесс удается успешно купировать в течение 7–10 дней. В случаях, когда возбудитель инфекционного процесса обладает особым строением, химической структурой, антигенными свойствами, нарушена фагоцититарная и иммунная система организма, а также присутствует сложная архитектура внутриносовых структур (искривленная носовая перегородка, буллезная средняя носовая раковина и т.д.), существует высокий риск развития осложнений [6].

Осложнения риносинуситов тесно связаны с топографической анатомией внутричерепных структур. Верхней стенкой полости носа являются нижние отделы решетчатого лабиринта, который, в свою очередь, интимно прилегает к нижней стенке лобной пазухи и клиновидному синусу. Медиальные стенки орбит являются латеральными частями этмоидального синуса, а верхняя стенка глазницы – дном фронтальной пазухи. Собственно лобная пазуха, расположенная в толще лобной кости, отделена от передней черепной ямки тонкой костной пластинкой. Практически во всех перечисленных анатомических структурах имеются определенные сообщения (в том числе дегисценции), через которые инфекция контактным путем распространяется в полость черепа и орбиту. Гематогенный путь распространения патологического процесса также играет существенную роль, особенно при развитии внутричерепных риногенных осложнений. Это связано с хорошо развитой системой венозных анастомозов. Крыловидно-небная, нижняя и верхняя глазничные, передние и задние решетчатые вены собирают кровь от полости носа и околоносовых пазух, вливаются в венозное сплетение крылонебной ямки, отсюда инфекционный процесс распространяется в орбиту через нижнюю глазничную щель и в полость черепа через *lamina cribrosa* решетчатой кости [7].

Основными орбитальными осложнениями являются: периорбитальный целлюлит, орбитальный целлюлит, абсцесс века, субпериостальный абсцесс, абсцесс и флегмона орбиты. Все эти осложнения могут как развиваться независимо друг от друга, так и быть этапами развития воспалительной реакции, оканчивающейся флегмоной или абсцессом глазницы. К группе риногенных внутричерепных осложнений относят следующие: риногенный серозный или гнойный менингит, арахноидит, субдуральный абсцесс, эпидуральный абсцесс, абсцесс головного мозга, тромбоз сагиттального синуса, тромбофлебит поверхностных и глубоких вен головного мозга и твердой мозговой оболочки. Также среди осложнений, вызванных риносинуситами, стоит отметить гнойный дакриоцистит и опухоль Потта (Pott puffy tumor) [8].

Клинические проявления осложнений определяются их локализацией и сопровождаются симптомами гнойного риносинусита (острого или обострения хронического). До появления лучевых методов исследования диагноз внутричерепных и орбитальных осложнений устанавливался на основании клинической картины и анамнестических сведений переносимого воспалительного процесса синоназальной области. Появление компьютерной (КТ) и маг-

нитно-резонансной томографии (МРТ) значительно облегчило постановку диагноза и верификации локализации патологического процесса. Большинство орбитальных осложнений хорошо поддаются адекватной медикаментозной терапии. Безотлагательное хирургическое лечение требуется при КТ-признаках скопления гнойного содержимого в проекции мозгового черепа, наличии таких проявлений, как слепота, снижение зрачкового рефлекса, снижение остроты зрения, ограничение подвижности глазного яблока, быстрое прогрессирование стадий орбитального осложнения, отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 48 ч. Вероятной ошибкой диагностики при проведении КТ могут быть несвоевременная интерпретация результатов, задержка времени между выполнением исследования и прогрессированием симптомов, большим шагом срезов томографа или ограничениями его разрешения. Современные томографические аппараты обеспечивают хорошую детальную картину всех околоносовых пазух и прилежащих к ним анатомических зон. Помимо обнаружения тотального затенения причинных синусов можно визуализировать дефекты костных стенок на пути распространения инфекции. При орбитальном целлюлите отмечается отек медиальной прямой мышцы глаза, при прогрессии процесса – латеральное смещение этой мышцы, отделение надкостницы от бумажной пластинки. КТ, обладая рядом неоспоримых достоинств, к сожалению, не всегда четко позволяет оценить состояние мягких тканей. Представлены сведения об отсутствии обнаружения на серии снимков патологических изменений в головном мозге [9].

Большой специфичностью для определения локализации и степени распространения внутричерепной инфекции обладает МРТ. Особенно важен этот диагностический метод для пациентов с менингитом.

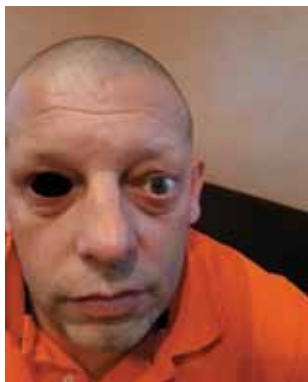
Идеальным алгоритмом при подозрении на наличие внутричерепных или орбитальных осложнений является выполнение обоих диагностических методов исследования: КТ и МРТ, выполненных в кратчайшие сроки и последовательно без большого временного перерыва. Полученные результаты дополняют друг друга и позволяют сформировать полное представление о локализации, степени распространения, вовлеченности окружающих анатомических структур, а также спланировать тактику лечения.

Наиболее часто при развитии осложненных форм риносинусита показано экстренное хирургическое лечение, заключающееся в дренировании очага инфекции. В прошлом веке наиболее предпочтительным способом оперативного вмешательства являлась радикальная операция на околоносовых синусах. К сожалению, такие травматичные доступы, хоть и обеспечивали достаточную санацию, приводили к деформациям лицевого скелета черепа, кожным рубцам, вторичным невралгиям (за счет вовлечения в рубцовый процесс I и II веток тройничного нерва). Активное развитие эндоскопической эндоназальной хирургии доказало свою эффективность и безопасность при saniрующих вмешательствах на околоносовых пазухах. Таким образом, эндоскопическая риносинусохирургия – предпочтительный метод хирургического лечения воспалительных заболеваний носа и параназальных синусов. При наличии абсцессов, локализующихся в проекции мозгового черепа, требуется проведение комплекса saniрующих мероприятий совместно с нейрохирургом. С целью дополнительного контроля интраоперационного поля при ревизионных хирургических вмешательствах на околоносовых пазухах рекомендуется применение навигационной станции [10].

Клинический пример

Пациент К. 43 лет обратился в клинику оториноларингологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» в апреле 2020 г. с жалобами на заложенность носа, дискомфорт в проекции левой лобной пазухи и левой орбиты, смещение

Рис. 1. Внешний вид пациента при госпитализации: смещение левого глазного яблока кпереди, книзу и латерально.



левого глазного яблока кпереди, книзу и латерально, ограничение его подвижности (рис. 1).

Из анамнеза известно, что пациент страдает хроническим полипозным риносинуситом в течение последних 15 лет. В 2016 и 2017 гг. проводилось удаление полипов полости носа полупроводниковым лазером. Также в 2017 г. выполнена эндоскопическая левосторонняя гемисинусотомия. Гистологический материал, удаленный из верхнечелюстной и лобной пазух, оказался инвертированной папилломой, морфологический материал задних синусов – полипозно измененная слизистая оболочка. В течение последующих лет 2–3 раза в год отмечал обострения риносинусита, которые успешно купировались проведением курса консервативной терапии. В феврале 2020 г. после очередного незначительного обострения отметил прогрессирующее смещение глазного яблока кпереди, книзу и латерально. Был направлен из удаленной области в федеральный центр для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения в связи с подозрением на рецидив (озлокачествление) инвертированной папилломы. На КТ околоносовых пазух определялись затенение решетчатого лабиринта с обеих сторон, дефект медиальной стенки орбиты с распространением патологического компонента в полость орбиты без инвазии в окружающие ткани. Результаты МРТ околоносовых пазух с внутривенным контрастированием сравнимы с результатами КТ, дополнением явилось отсутствие накопления контраста патологическим образованием в области решетчатого лабиринта и левой орбиты. Плотность патологического субстрата составила +20–+30 единиц Хаунсфилда (рис. 2).

После проведения дообследования лабораторных показателей, оценки соматического статуса пациента нами была выбрана следующая тактика: хирургическое лечение в объеме эндоскопической эндоназальной левосторонней фронтоэтмоидотомии под контролем навигационной системы в условиях общей анестезии. В ходе оперативного вмешательства после деликатного вскрытия клеток решетчатого лабиринта слева визуализирована плотная фиброзная капсула в области базальных отделов фронтального синуса. При рассечении данной структуры получено обильное количество густого гнойного содержимого (около 30 мл). Выполнено широкое дренирование полости абсцесса, глазное яблоко во время вмешательства сместилось внутрь орбиты в свое физиологическое положение. Завершающим этапом явилась ревизия лобной пазухи – патологического содержимого, «плюс»-ткани обнаружено не было. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациенту проведен курс системной антибактериальной терапии (амоксиклав/клавулановая кислота, метронидазол), противоотечной (дексаметазон), местной противовоспалительной терапии (рис. 3). На 8-е сутки пациент переведен на амбулаторное лечение.

Рис. 2. КТ и МРТ околоносовых пазух пациента: затенение ячеек решетчатого лабиринта с двух сторон, дефект верхне-медиальной стенки левой орбиты, образование фронтоэтмоидальной области слева с распространением в полость левой орбиты.



Рис. 3. Вид пациента на 8-е сутки после хирургического лечения: симметричные глазные яблоки, отсутствие ограничения подвижности левого глаза.

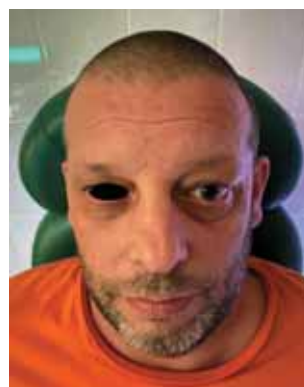
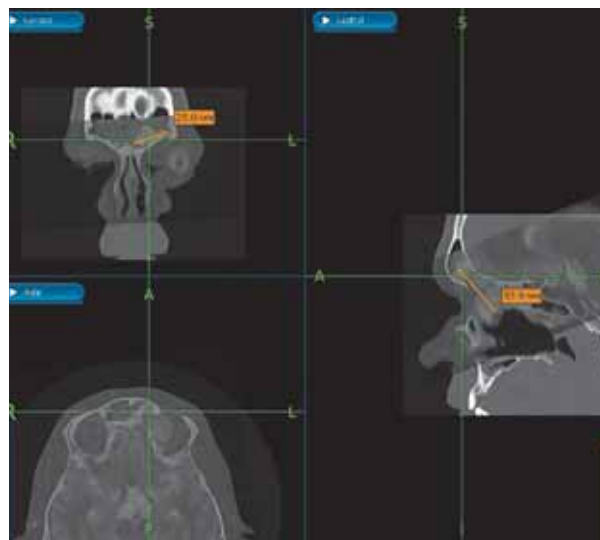


Рис. 4. Снимок с экрана навигационной станции: режим совмещения КТ и МРТ с применением дополнительной функции измерения патологического субстрата.



Способом дополнительного интраоперационного контроля была выбрана современная электромагнитная навигационная станция. Это оборудование позволило совместить результаты КТ и МРТ, что улучшило визуализацию причинной области и образования (рис. 4).

Кроме того, навигационная система позволяет осуществлять фотофиксацию интраоперационных ключевых моментов, что является доказательной базой адекватного проведения хирургического лечения. Эндоскопическая эндоназальная риносинусохирургия является способом вы-

бора хирургического лечения патологий околоносовых пазух как при воспалительных заболеваниях (острых и обострении хронических), так и при различных новообразованиях. Формированию абсцесса орбиты у пациента способствовало возникшее ранее очередное обострение хронического риносинусита. Неяркая клиническая картина развития гнойного процесса фронтоэтмоидальной области, вероятно, обусловлена сильной системной антибактериальной терапией. Результаты КТ и МРТ не смогли полностью точно предоставить ответы на вопросы по структуре новообразования в проекции орбиты. Это может быть связано с довольно плотной структурой гнойного содержимого и отсутствием четкой границы капсулы абсцесса.

Выводы

1. Применение навигационного оборудования полезно и необходимо при проведении повторных эндоскопических хирургических вмешательств на структурах носа и параназальных синусов (отсутствие классических ориентиров), особенно при развитии осложнений воспалительного процесса, в случае наличия новообразований (с целью максимальной верификации полного удаления неоплазии).
2. Эндоскопическая эндоназальная риносинусхирургия – адекватный метод оперативного лечения патологии синоназальной области, обладающий достаточными эффективностью и безопасностью в руках опытного хирурга-оториноларинголога, даже с наличием осложнений, выходящих за границы одного анатомического региона.
3. При развитии осложненных форм инфекционных воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух необходимо проведение обоих способов лучевой диагностики (КТ и МРТ). Эти исследования дополняют друг друга и позволяют составить максимально полное представление о состоянии обследуемой области.

Авторы выражают благодарность всему коллективу кафедры оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый

СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» за эффективную высококвалифицированную работу, позволяющую в кратчайшие сроки обеспечить полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Бабияк В.И., Говорун М.И., Накатис Я.А. Оториноларингология. Руководство. Т. 1. Санкт-Петербург: Питер, 2009; с. 253 [Babiyak VI, Govorun MI, Nakatis YaA. Otorhinolaryngology. Leadership. V. 1. Saint Petersburg: Piter, 2009; p. 253 (in Russian)].
2. Lee VS. Topical irrigations for chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40 (2): 317–28.
3. Chang YS, Chen PL, Hung JH, et al. Orbital complications of paranasal sinusitis in Taiwan, 1988 through 2015: acute ophthalmological manifestations, diagnosis and management. *PLoS One*. 2017; 12 (10): e0184477.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020; 58 (2): 82–111.
5. Плужников М.С., Рябова М.А., Карпищенко С.А. Возможности лазерной хирургии в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2008; 4: 18–28 [Pluzhnikov MS, Riabova MA, Karpishchenko SA. Vozmozhnosti lazernoi khirurgii v otorinolaringologii. *Vestnik otorinolaringologii*. 2008; 4: 18–28 (in Russian)].
6. Шевченко Н.И., Муканова Ж.И. Патологическая анатомия. М.: Владос, 2005; с. 232–3 [Shevchenko NI, Mukanova Zhi. Pathological anatomy. Moscow: Vlados, 2005; p. 232–3 (in Russian)].
7. Алексеев С.И., Молчанова М.В., Артюшкин С.А., и др. Клинический случай риногенной флегмоны орбиты у ребенка четырех месяцев. *Российская оториноларингология*. 2019; 1 (98): 92–7 [Aleksseev SI, Molchanova MV, Artiushkin SA, et al. Klinicheskii sluchai rinogennoi flegmony orbity u rebenka chetyrekh mesiatsev. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2019; 1 (98): 92–7 (in Russian)].
8. Amine MA, Anand V. Anatomy and complications: safe sinus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48 (5): 739–48.
9. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. *Laryngoscope*. 2002; 112 (2): 224–9.
10. Карпищенко С.А., Яременко А.И., Болознева Е.В., и др. Применение навигационной системы при патологии верхнечелюстной пазухи. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2019; 25 (4): 50–8 [Karpishchenko SA, Iaremenko AI, Bolozneva EV, et al. Primenenie navigatsionnoi sistemy pri patologii verkhnecheliustnoi pazukhi. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2019; 25 (4): 50–8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Местная терапия в лечении пациентов с острым риносинуситом

С.В. Старостина[✉], Д.А. Сивохин

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

Аннотация

Одним из самых частых заболеваний в мире является острый риносинусит, характеризующийся острым воспалительным процессом в полости носа и околоносовых пазухах, продолжительность которого не превышает 4 нед. По статистике в России данное заболевание регистрируется у 6–15% населения ежегодно, в странах Европы у каждого седьмого человека, при этом наблюдается тенденция к росту заболеваемости. Острый вирусный риносинусит имеет наибольшую встречаемость среди всех риносинуситов и протекает у большинства пациентов в легкой форме, однако несвоевременное лечение воспаления слизистой оболочки полости носа может привести к обструкции естественных соустьев, нарушению физиологической вентиляции и дренажа околоносовых пазух, застою секрета с дальнейшим развитием острого бактериального риносинусита. Злоупотребление местными сосудосуживающими препаратами способствует развитию медикаментозного ринита, длительному дисбалансу вегетативной иннервации слизистой оболочки полости носа и отеку, называемому «синдром рикошета». В статье рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, особенности течения риносинуситов. Обозначены принципы дифференциальной диагностики вирусных и бактериальных риносинуситов согласно последним рекомендациям и исследованиям в этой области. Приведены особенности применения наиболее часто используемых топических лекарственных препаратов при острых риносинуситах в практике ЛОР-врача.

Ключевые слова: острый риносинусит, топическая терапия, интраназальные глюкокортикостероиды, деконгестанты

Для цитирования: Старостина С.В., Сивохин Д.А. Местная терапия в лечении пациентов с острым риносинуситом. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 210–215. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200829

REVIEW

Topical therapy in the treatment of patients with acute rhinosinusitis in adults

Svetlana V. Starostina[✉], Dmitrii A. Sivokhin

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

Abstract

Acute rhinosinusitis is one of the most common diseases in the world, characterized by acute inflammatory processes in the nasal cavity and paranasal sinuses, lasting less than 4 weeks. According to statistics, in Russia, this disease is recorded in 6–15% of the population annually, in European countries in every seventh person, while there is a tendency to an increase in the incidence. Acute viral rhinosinusitis has the highest incidence among all rhinosinusitis and occurs in most patients in a mild form, however, untimely treatment of inflammation of the nasal mucosa can lead to obstruction of the natural anastomoses, impaired physiological ventilation and drainage of the paranasal sinuses, stagnation of secretions with further development acute bacterial rhinosinusitis. The overuse of local vasoconstrictor drugs (intranasal decongestants) leads to the development of drug-induced rhinitis, long-term imbalance of autonomic innervation of the nasal mucosa and edema, called "rebound syndrome". In the article we consider the issues of etiology, pathogenesis, features of the course of rhinosinusitis. The principles of differential diagnosis of viral and bacterial rhinosinusitis are stated, taking into account the latest recommendations and research in this area. The features of the use of the most frequently used topical preparations in acute rhinosinusitis in the practice of an ENT doctor have been analyzed.

Keywords: acute rhinosinusitis, topical therapy, intranasal steroid therapy, nasal decongestants

For citation: Starostina SV, Sivokhin DA. Topical therapy in the treatment of patients with acute rhinosinusitis in adults. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 210–215. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200829

Введение

Одним из наиболее распространенных острых заболеваний верхних дыхательных путей среди взрослых является острый риносинусит (ОРС), который диагностируется в странах Европы от 1 до 5% [1], в Соединенных Штатах Америки – у 16% населения [2]. В России данное заболевание регистрируется от 6 до 15% и составляет около 10 млн случаев в год [3, 4]. В Москве заболеваемость ОРС составляет 1420 случаев на 100 тыс. взрослого населения [5]. Для ОРС характерна сезонность: заболеваемость растет осенью,

зимой и ранней весной и значительно снижается в теплое время года. В мире отмечается тенденция к увеличению обращений пациентов с острым и хроническим риносинуситом в амбулаторной практике, а затраты на лечение ложатся тяжким бременем на систему здравоохранения [6–8].

ОРС определяют как острое воспалительное заболевание слизистых оболочек носа и околоносовых пазух, вызываемое вирусами или бактериями, продолжительность которого не превышает 4 нед [4, 9–11]. ОРС, как правило, возникает в результате вирусной инфекции, которая попадает

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru ORCID: 0000-0002-7165-1308

Сивохин Дмитрий Алексеевич – клин. ординатор, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dr.sivokhin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7341-1167

[✉]Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru ORCID: 0000-0002-7165-1308

Dmitrii A. Sivokhin – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dr.sivokhin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7341-1167

в околоносовые пазухи из полости носа через естественные соустья, т.е. не может протекать изолированно [5, 12]. Развитие воспалительного процесса сопровождается активным выбросом провоспалительных медиаторов, деструкцией мерцательного эпителия, развитием отека, что приводит к инактивации мукоцилиарного транспорта и нарушению аэрации синусов [13]. Острый вирусный риносинусит (ОВРС) встречается в 90–98% случаев [12] и в 0,5–2% переходит в бактериальную форму [14].

Увеличение антибиотикорезистентных штаммов бактерий [15], рост числа вирусных и аллергических заболеваний повышают уровень заболеваемости риносинуситами, а неадекватное лечение воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух приводит к увеличению хронических процессов [16, 17].

В данном обзоре мы представляем наиболее актуальную информацию о вирусных и бактериальных синуситах, критерии дифференциальной диагностики риносинуситов, а также принципы местной терапии в лечении больных с данной патологией.

Аналитический обзор

В развитии ОВРС чаще всего задействованы риновирусы, аденовирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и вирусы парагриппа. Концентрация специфических антител в слизистой оболочке крайне низка ввиду проникновения вируса внутрь эпителиоцитов, где и происходит его размножение, запускаются каскады иммунного ответа и привлечение иммунных клеток с развитием очага воспаления [18]. ОВРС в большинстве случаев протекает легко [19], продолжительностью до 10 дней, и не требует назначения этиотропной терапии, однако для улучшения качества жизни и ускорения выздоровления пациента рекомендуется назначать терапию, направленную на снижение выраженности симптомов воспаления в полости носа [20].

При среднетяжелом и тяжелом течении ОРС, присоединении бактериального компонента заболевания и во избежание возможных осложнений [21, 22] основным методом лечения пациентов является системная антибиотикотерапия с учетом основных возбудителей инфекций верхних дыхательных путей и их резистентности к антибактериальным препаратам [23].

Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) 2020 г., клинический диагноз ставится при наличии 2 или более симптомов, из которых обязательными являются затруднение носового дыхания и наличие выделений из полости носа или по задней стенке глотки, а дополнительными – ощущение давления или боль в лицевой области, а также снижение обоняния [24]. Острый бактериальный риносинусит (ОБРС) характеризуется как минимум 3 из 5 симптомов [25]:

- 1) лихорадка выше 38°C;
- 2) вторая волна симптомов;
- 3) выраженная боль;
- 4) односторонний процесс;
- 5) повышение скорости оседания эритроцитов/С-реактивного белка, при этом характер носовых выделений имеет меньшую значимость.

Основное место в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального ОРС занимает анализ клинических данных. Одним из важных критериев при этом является длительность заболевания, в зависимости от которой, согласно EPOS 2020, различают:

- 1) острый синусит взрослых – характеризуется внезапным появлением 2 и более симптомов: заложенность носа, выделения из носа, давление и боль в местах проекции околоносовых пазух, уменьшение или потеря обоняния, а также наличие симптомов менее 12 нед;

2) рецидивирующий синусит – более 4 эпизодов острого синусита в год, с периодами отсутствия симптомов заболевания;

3) хронический синусит – наличие указанных симптомов продолжительностью более 12 нед [24].

При наличии перечисленных симптомов ОБРС необходимо учитывать возможные причины заболевания. К наиболее частым возбудителям ОБРС относят *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* [26]. К факторам риска ОРС относят: курение, аллергический ринит, иммунодефицитные состояния [12, 27]. В хронизации заболевания ведущую роль играют анатомические особенности: искривление перегородки носа, булла средней носовой раковины, инфраорбитальная клетка, аномалии строения крючковидного отростка, дополнительное соустье верхнечелюстной пазухи и др. [28, 29].

Диагностика ОРС включает в себя анализ анамнеза пациента, стандартного оториноларингологического осмотра, клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных методов, а также, при необходимости, рентгенографию и компьютерную томографию околоносовых пазух. Последнюю широко рекомендуют европейские стандарты диагностики риносинуситов [24, 30]. Микробиологическое исследование мазков из среднего носового хода или пунктата воспаленной пазухи в обычных случаях при ОРС не является необходимым – этот метод применяется, как правило, с научной целью [4]. Оптимальным является проведение эндоскопического исследования полости носа и носоглотки, позволяющего оценить состояние внутриносовых структур и выявить вовлечение в патологический процесс ближайших анатомических образований [24, 28].

Дифференциальным признаком ОБРС, вызванного типичными возбудителями (*S. pneumoniae* и *H. influenzae*), является эффективность эмпирической антимикробной терапии. Стартовая эмпирическая терапия ОБРС включает амоксициллин внутрь 500–1000 мг 3 раза в сутки. При отсутствии заметного клинического эффекта по прошествии 3 дней рекомендуется заменить амоксициллин на амоксициллин/клавуланат внутрь 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. Другим вариантом системной антибактериальной терапии являются пероральные цефалоспорины III поколения с высокой антипневмококковой активностью: цефуроксим аксетил 250–500 мг 2 раза в сутки, цефиксим 400 мг 1 раз в сутки, цефдиторен внутрь 400 мг 2 раза в сутки [4].

Топическое лечение риносинусита необходимо назначать сразу после постановки диагноза. Согласно EPOS 2020, для местного лечения ОРС рекомендуются применение интраназальных глюкокортикостероидов (ИнГКС), деконгестантов, промывание полости носа изотоническим раствором [24].

Орошение солевыми растворами

В результате воздействия различных патогенов в полости носа и околоносовых пазух возникают воспаление слизистых оболочек, увеличение вязкости и количества носовой слизи – за счет повышения концентрации муцина [31]. Одно из первых, что могут начать применять пациенты даже самостоятельно, – орошение полости носа солевыми растворами. Это позволяет удалять с поверхности слизистой оболочки патологический секрет вместе с инфекционными агентами, различными аллергенами и пылью [31]. Элиминационная терапия способствует облегчению заложенности носа, улучшению реологических свойств слизи, восстановлению работы мукоцилиарного клиренса (повышению активности ресничек – благодаря микроэлементам Ca, Fe, K, Mg, Zn и др.), снижению отека и воспаления, повышению тонуса капилляров [32, 33]. Данная процедура также позволяет улучшить проникновение последующих

топических лекарств: ингаляционных ГКС или деконгестантов [34].

Важно помнить о том, что неправильное выполнение промывания полости носа с помощью спреев, а также использование их у маленьких детей (ввиду короткой и широкой слуховой трубы) могут привести к возникновению среднего отита и ухудшить течение риносинусита. При возникновении трудностей с использованием спрея рекомендуется использовать более физиологические подходы: капли или аэрозоли [16].

Топические ГКС

Длительное нарушение носового дыхания отрицательно сказывается на когнитивных процессах, нервной и сердечно-сосудистой системе. ИнГКС достоверно эффективны при ОРС и хроническом риносинусите, хроническом риносинусите с полипами носа, а также при аллергическом рините (уровень доказательности 1b) [35]. ИнГКС оказывают мощный противовоспалительный эффект благодаря подавлению экспрессии многочисленных генов, участвующих в воспалении (IL1 β , IL2–IL5, IL8, IL13, IL16, IFN γ , GM-CSF, CSF и TNF), молекул главного комплекса гистосовместимости на дендритных клетках, моноцитах и макрофагах, а также молекул адгезии и хемокинов, при этом они не влияют на механизмы врожденного иммунитета [36] и не изменяют иммунный ответ на бактериальную инфекцию, снижают срок жизни эозинофилов и ингибируют продукцию иммуноглобулина E [37]. К тому же при подавлении экспрессии генов MUC-2 и MUC-5a снижается образование слизи, несколько снижается отек в полости носа в результате вазоконстрикторной способности ИнГКС [36]. Последние обладают низкой системной биодоступностью по сравнению с пероральными и ингаляционными кортикостероидами и показывают отличный профиль безопасности [38, 39]. Интраназальный способ введения доставляет лекарство непосредственно к органу-мишени, что создает высокую терапевтическую концентрацию. Приблизительно 30% введенной дозы оседает в носу, остальные 70% подвергаются метаболизму в печени [37]. При оценке слизистой оболочки носа, подвергшейся длительному воздействию ИнГКС, не наблюдается признаков повреждения эпителия или атрофических поражений. Возможные побочные эффекты обычно ограничиваются неприятными местными реакциями, такими как раздражение, жжение в носу, чихание, сухость в лобных частях носовой полости, кровотечение или першение в горле, однако частота этих побочных реакций сопоставима с таковыми при приеме плацебо [35, 40].

В двойном слепом рандомизированном исследовании E. Meltzer и соавт. (2005 г.) показаны более высокая эффективность и значительное улучшение симптомов при применении ИнГКС по сравнению с амоксициллином по 500 мг 3 раза в день в течение 10 дней или соответствующее плацебо [41]. Отсутствие в необходимости использования антибактериальной терапии при применении ИнГКС может улучшить результаты и потенциально снизить ненужное использование антибиотиков [42].

Большое количество рандомизированных исследований показало, что ИнГКС могут применяться в качестве монотерапии при легких и среднетяжелых формах и как адъювантное средство к системному антибактериальному лечению ОРС при среднетяжелых и тяжелых формах [43, 44].

Деконгестанты

При выраженном отеке и нарушении естественного пассажа из околоносовых пазух местно применяют симпатомиметики (деконгестанты) – ксилометазолин, оксиметазолин, нафазолин, тетризолин и фенилэфрин. Большинство

сосудосуживающих препаратов по механизму действия является α -адреномиметиками: могут воздействовать как на α_1 -, так и α_2 -рецепторы в стенках кровеносных сосудов, благодаря чему происходят повышение тонуса, сокращение кавернозной ткани носовых раковин. Последнее приводит к увеличению пространства в носовых ходах, улучшению носового дыхания и отхождению патологического отделяемого из околоносовых пазух.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо уменьшение субъективных симптомов назальной обструкции уже после одной дозы деконгестантов, что подтверждалось и существенным снижением резистентности носовой полости [45].

При выборе деконгестанта рекомендуется назначать препараты в виде дозированного аэрозоля длительного действия – ксилометазолин или оксиметазолин, так как продолжительность их терапевтического эффекта достигает 8–12 ч, вследствие чего потребность в слишком частом использовании и риск развития медикаментозной зависимости существенно ниже [4].

Во избежание «высушивающего» побочного эффекта важным является использование средств, содержащих вместе с действующим веществом увлажняющие компоненты, способствующие более равномерному распределению действующего вещества на поверхности слизистой оболочки носа. Наиболее часто применяемыми деконгестантами являются спреи линейки Отривин, содержащие ксилометазолина гидрохлорид или оксиметазолина гидрохлорид [46]. Препараты Отривин 0,1 и 0,05% Увлажняющая формула на основе оригинального ксилометазолина имеют сбалансированное для полости носа значение pH и хорошо переносятся пациентами с чувствительной слизистой оболочкой, а оптимальное сочетание местного вазоконстрикторного и увлажняющего (за счет вспомогательных ингредиентов) действия позволяет уменьшить симптомы сухости и раздражения слизистой оболочки полости носа [47].

Отривин 0,1% Увлажняющая формула высокоэффективен при выраженном отеке в полости носа: действие наступает через 2 мин после применения и продолжается до 12 ч; Отривин 0,05% для детей разрешен к применению с 2-летнего возраста по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход до 3 раз в сутки, детям от 6 до 11 лет – можно увеличить до 2 впрыскиваний в каждый носовой ход. Отривин 0,1% Увлажняющая формула применяется с 12-летнего возраста по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход, не чаще 3 раз в день. Последний прием препарата рекомендуется непосредственно перед сном. Кроме того, в линейку входит Отривин 0,1% Ментол: входящие в его состав вспомогательные компоненты ментол и эвкалипт дополнительно охлаждают слизистую оболочку полости носа и дают ощущение свежести¹. Формула Отривин Комплекс помимо ксилометазолина содержит второй активный компонент – антихолинолитик – ипратропия бромид, уменьшающий ринорею². Препарат Отривин Экспресс с ароматом ментола содержит другой деконгестант – оксиметазолина гидрохлорид и действует уже через 25 с, облегчая симптомы на срок до 12 ч³.

Следует отметить, что применение деконгестантов более 10 дней может приводить к развитию медикаментозного ринита. Происходят снижение количества α -адренорецепторов на поверхности мембран клеток, угнетение эндогенной продукции норадреналина, снижение чувствительности гладкой мускулатуры сосудов полости носа к

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отривин 0,1% Ментол.

²Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отривин Комплекс.

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отривин Экспресс.

эндогенному норадреналину, что приводит к длительному дисбалансу вегетативной иннервации слизистой оболочки носа и как следствие – отеку этих структур [48]. Данный феномен получил название «синдром рикошета». Также возможны изменения гистологического строения слизистой оболочки носа в сторону плоскоклеточной метаплазии и железистой гиперплазии [47].

В большинстве случаев рекомендуется длительность применения сосудосуживающих препаратов до 5–7 дней во избежание развития тахифилаксии и привыкания [4]. При наличии известных ранее эпизодов медикаментозного ринита длительность терапии при ОРС не должна превышать 3 дней.

Заключение

Своевременный и рациональный подход к местной терапии ОРС позволяет на самых ранних стадиях заболевания значительно улучшить качество жизни пациента, ускорить его выздоровление, а также избежать хронизации заболевания и его осложнений. При выраженной обструкции носовых ходов быстрый и продолжительный эффект обеспечивает использование назальных дозированных спреев линейки Отривин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Ah-See K. Sinusitis (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011; 2011. DOI: 10.1007/978-3-319-28618-1_1749
- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. In: *Annals of Otolaryngology and Laryngology*. Vol 113. *Annals Publishing Company*. 2004; 3–5. DOI: 10.1177/00034894041130502
- Lemierre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018 (9). DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub5
- Острый риносинусит: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М., 2017 [Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Ed. A.S. Lopatin. Russian Society of Rhinologists. Moscow, 2017 (in Russian)].
- Еремич С.А., Рязанцев С.В., Коноплев О.И. Рациональный выбор антибактериального препарата для терапии ЛОР-органов в амбулаторной практике. *Медицинский совет*. 2018; 20: 8–12 [Eremich SA, Ryzantsev SV, Konoplev OI. Rational'nyi vybor antibakterial'nogo preparata dlia terapii LOR-organov v ambulatornoi praktike. *Meditsinskii sovet*. 2018; 20: 8–12 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-20-8-12
- Halawi AM, Smith SS, Chandra RK. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and cost. *Allergy Asthma Proc*. 2013; 34: 328–34. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3675
- Schappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat*. 2011; 169: 1–38.
- Кривопапов А.А. Риносинусит: классификация, эпидемиология, этиология и лечение. *Медицинский совет*. 2016; 6: 22–5 [Krivopalov AA. Rhinosinusit: klassifikatsiia, epidemiologiia, etiologiia i lechenie. *Meditsinskii sovet*. 2016; 6: 22–5 (in Russian)].
- Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152 (Suppl. 2): S1–S39. DOI: 10.1177/0194599815572097
- Esposito S, Marchisio P, Tenconi R, et al. Diagnosis of acute rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23 (Suppl. 22): 17–9. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01319.x
- Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Острый риносинусит: диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (3): 58–60 [Derbeneva ML, Guseva AL. Acute rhinosinusitis: diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (3): 58–60 (in Russian)]. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.58-60
- Smith SS, Ference EH, Evans CT, et al. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015; 125: 57–69. DOI: 10.1002/lary.24709
- Шевчик Е.А., Морозова С.В. Роль топической терапии в лечении пациентов с острым риносинуситом. *Медицинский совет*. 2017; 8: 45–9 [Shevchik E.A., Morozova S.V. Rol' topicheskoi terapii v lechenii patsientov s ostrym rinosinusitom. *Meditsinskii sovet*. 2017; 8: 45–9 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-45-49
- Косенко И.М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2014; 15: 72–7 [Kosenko IM. Profilaktika i lechenie ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Meditsinskii sovet*. 2014; 15: 72–7 (in Russian)].
- Wang L-M, Qiao X-L, Ai L, et al. Isolation of antimicrobial resistant bacteria in upper respiratory tract infections of patients. *3 Biotech*. 2016; 6 (2). DOI: 10.1007/s13205-016-0473-z
- Овчинников А.Ю., Миросниченко Н.А., Шаграманян Г.Б., Рябинин В.А. Роль местной терапии в лечении больных с острым риносинуситом в амбулаторных условиях. *Рос. медицинский жур-*
- нал*. 2016; 21: 1407–10 [Ovchinnikov Al, Mirosnichenko NA, Shagrameyan GB, Riabinin VA. Rol' mestnoi terapii v lechenii bol'nykh s ostrym rinosinusitom v ambulatornykh usloviakh. *Ros. meditsinskii zhurnal*. 2016; 21: 1407–10 (in Russian)].
- Alou L, Giménez MJ, Sevillano D, et al. Are β -lactam breakpoints adequate to define non-susceptibility for all Haemophilus influenzae resistance phenotypes from a pharmacodynamic point of view? *J Antimicrob Chemother*. 2007; 59 (4): 652–7. DOI: 10.1093/jac/dkm015
- Карпова Е.П., Усеня Л.И. Местная антибактериальная терапия острых синуситов у детей. *Вопр. современной педиатрии*. 2010; 9 (2): 165–8 [Karpova EP, Usenia LI. Mestnaia antibakterial'naiia terapiia ostrykh sinusitov u detei. *Vopr. sovremennoi pediatrii*. 2010; 9 (2): 165–8 (in Russian)].
- Desrosiers M. Diagnosis and management of acute rhinosinusitis. *Postgrad Med*. 2009; 121 (3): 83–9. DOI: 10.3810/pgm.2009.05.2006
- Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E, et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018; 84 (3): 265–79. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.02.001
- Кривопапов А.А. Осложненные формы острого бактериального риносинусита у взрослых: этиология, патогенетические принципы и организация лечения. *Медицинский совет*. 2015; 4: 20–4 [Krivopalov AA. Oslozhnennyye formy ostrogo bakterial'nogo rinosinusita u vzroslykh: etiologiia, patogeneticheskie printsipy i organizatsiia lecheniia. *Meditsinskii sovet*. 2015; 4: 20–4 (in Russian)].
- Carr TF. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30 (4): 241–5. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4322
- Franck N, Zehtabchi S. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Am Fam Physician*. 2019; 100 (7): 402A–402B. DOI: 10.1002/14651858.CD006089.pub5
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (Suppl. S29): 1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600
- Ebell MH, McKay B, Dale A, et al. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis. *Ann Fam Med*. 2019; 17 (2): 164–72. DOI: 10.1370/afm.2354
- Рязанцев С.В., Хамгужеева Н.Н., Еремич С.А. Антибактериальная терапия острого риносинусита препаратом цефдиторен. *Медицинский совет*. 2017; 8: 50–2 [Ryzantsev SV, Khamgushkeeva NN, Eremich SA. Antibacterial therapy of acute rhinosinusitis by Cefditoren. *Meditsinskii sovet*. 2017; 8: 50–2 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-50-52
- Baroody FM, Mucha S.M., de Tineo M, Naclerio RM. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 146: 880–6.
- Кочетков П.А., Фатьянова Е.И. Острый риносинусит: современные подходы к диагностике и лечению. *Медицинский совет*. 2017; 8: 130–6 [Kochetkov PA, Fatiyanova EI. Ostriy rinosinusit: sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniiu. *Meditsinskii sovet*. 2017; 8: 130–6 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-8-130-136
- Loftus PA, Lin J, Tabaei A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 (3): 328–33. DOI: 10.1002/alr.21658
- Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение комплексных препаратов у пациентов с острым вирусным риносинуситом. *Медицинский совет*. 2018; 8: 94–7 [Starostina SV, Selezneva LV. Primenenie kompleksnykh preparatov u patsientov s ostrym virusnym rinosinusitom. *Meditsinskii sovet*. 2018; 8: 94–7 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-8-94-97
- Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 2018 (6). DOI: 10.1002/14651858.CD012597.pub2
- King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015 (4). DOI: 10.1002/14651858.CD006821.pub3
- Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016 (4). DOI: 10.1002/14651858.CD011995.pub2
- Крюков А.И., Носуля Е.В., Ким И.А. Промывание носа: возможности и недостатки. *Вестн. оториноларингологии*. 2018; 83 (6): 76–80 [Kriukov AI, Nosulia EV, Kim IA. Promyvanie nosa: vozmozhnosti i nedostatki. *Vestn. otorinolaringologii*. 2018; 83 (6): 76–80 (in Russian)]. DOI: 10.17116/otorinol20188306176
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008; 63 (10): 1280–91. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
- Rot P, Rapiejko P, Jurkiewicz D. Intranasal steroid therapy – EPOS 2020. *Otolaryngol Pol*. 2020; 74 (3): 41–9. DOI: 10.5604/01.3001.0014.2449
- Косьяков С.Я., Минавнина Ю.В. Место топической стероидной терапии в лечении острого риносинусита. *Медицинский совет*. 2017; 16: 18–23 [Kosiakov SA, Minavna luV. Mesto topicheskoi steroidnoi terapii v lechenii ostrogo rinosinusita. *Meditsinskii sovet*. 2017; 16: 18–23 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-16-18-23
- Klossek JM. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of sinusitis or acute rhinosinusitis. *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 2007; 128 (3): 187–92.
- Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids – PubMed. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 22 (1): 1–12.
- Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29 (6): 403–13. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.11.004

41. 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. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.08.044
42. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012; 108 (4): 275–9. DOI: 10.1016/j.anaai.2012.01.015
43. Zalmanovici A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4. DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub3
44. Zalmanovici A, Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013 (12). DOI: 10.1002/14651858.CD005149.pub4
45. Taverner D, Latte J. Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 24 (1): CD001953.
46. Petruson B, Geterud A, Ekedahl C. Comparison between xylometazoline in spray form and oxymetazoline by drops form. *Lakartidningen*. 1983; 80 (18): 1908–9.
47. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Изотова Г.Н., и др. Подходы к терапии острого ринита. *Медицинский совет*. 2016; 9: 45–7 [Kriukov AI, Kunel'skaia NL, Izotova GN, et al. Podkhody k terapii ostrogo rinita. *Meditsinskii sovet*. 2016; 9: 45–7 (in Russian).]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-45-47
48. Zucker SM, Barton BM, McCoul ED. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 160 (3): 429–38. DOI: 10.1177/0194599818807891

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Клинико-лучевые особенности смешанных полипозной и полипозно-гнойной форм хронических риносинуситов в сочетании с зубочелюстной патологией

А.А. Зубарева, С.А. Карпищенко[✉], М.А. Шавгулидзе

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Решение по выбору тактики диагностики и методов консервативного и хирургического лечения смешанных полипозных и полипозно-гнойных форм хронических риносинуситов у пациентов с сопутствующей зубочелюстной патологией, коморбидной соматической патологией зависит от наличия технического обеспечения клиники и настроенности пациента на принятие оптимального выбора. В литературе не представлен единый алгоритм обследования и ведения пациентов с хроническими смешанными полипозной и полипозно-гнойной формами синуситов, протекающих на фоне зубочелюстной патологии.

Цель. Обоснование дифференцированного подхода к диагностике хронических смешанных полипозных и полипозно-гнойных риносинуситов у больных с зубочелюстной патологией.

Материалы и методы. При данной форме риносинусита у 200 пациентов были выявлены патологические изменения со стороны околоносовых пазух, полости носа и зубочелюстной системы.

Результаты. На фоне активации одонтогенного очага инфекции степень выраженности патологических изменений со стороны полости носа, околоносовых пазух увеличивалась на стороне одонтогенного очага инфекции, вне обострения одонтогенного процесса и при активации риногенных провоцирующих факторов, степень выраженности патологических изменений со стороны полости носа и околоносовых пазух была одинаковой с двух сторон. При каждом повторном рецидиве активации одонтогенного очага инфекции степень длительности и тяжести течения синусита увеличивалась.

Заключение. Ведущим диагностическим методом обследования пациентов со смешанными полипозной и полипозно-гнойной формами хронических синуситов в сочетании с зубочелюстной патологией является конусно-лучевая компьютерная томография, позволяющая оценить степень выраженности одонтогенных очагов инфекции на фоне патологических изменений в полости носа и околоносовых пазух для выбора оптимальной лечебной тактики.

Ключевые слова: хронический риносинусит смешанного генеза, хронический полипозный риносинусит смешанного генеза, хронический полипозно-гнойный риносинусит смешанного генеза, конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух

Для цитирования: Карпищенко С.А., Зубарева А.А., Шавгулидзе М.А. Клинико-лучевые особенности смешанных полипозной и полипозно-гнойной форм хронических риносинуситов в сочетании с зубочелюстной патологией. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 216–221. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200700

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and radiation diagnostics of mixed forms of chronic sinusitis in combination with dentoalveolar pathology

Anna A. Zubareva, Sergey A. Karpishchenko[✉], Marina A. Shavgulidze

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The choice of diagnostic tactics and methods of conservative and surgical treatment of mixed polypous and polypous-purulent types of chronic rhinosinusitis in patients with concomitant dentoalveolar pathology, comorbid somatic pathology depends on the availability of clinic's technical supply and the patient's mood to make the optimal choice. The literature does not provide a unified algorithm for the examination and management of patients with chronic mixed polypous and polypous-purulent types of sinusitis occurring against the background of dentoalveolar pathology.

Aim. Justification of differentiated approach to the diagnosis of chronic mixed polypous and polypous-purulent rhinosinusitis in patients with dentoalveolar pathology.

Materials and methods. In 200 patients with these types of rhinosinusitis, pathological changes in the paranasal sinuses, nasal cavity and dentoalveolar apparatus were revealed.

Results. In activation of the focus of odontogenic infection, pathological changes in the nasal cavity and paranasal sinuses were more severe at the side of odontogenic infection focus; in inactive odontogenic process and in presence of rhinogenic provoking factors, the severity of pathological changes in the nasal cavity and paranasal sinuses were similar at both sides. With each relapse of activation of the focus of odontogenic infection, the duration and severity of sinusitis increased.

Conclusion. The basic diagnostic method for examining patients with mixed polypous and polypous-purulent types of chronic sinusitis in combination with dentoalveolar pathology is cone-beam computed tomography, which let to assess the severity of odontogenic infection focus against the background of pathological changes in the nasal cavity and paranasal sinuses to select the optimal therapeutic tactics.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

[✉]Sergey A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Key words: chronic mixed rhinosinusitis, chronic mixed polypous rhinosinusitis, chronic mixed polypous-purulent rhinosinusitis, cone-beam computed tomography of the paranasal sinuses

For citation: Karpishchenko SA, Zubareva AA, Shavgulidze MA. Clinical and radiation diagnostics of mixed forms of chronic sinusitis in combination with dentoalveolar pathology. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 216–221. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200700

Введение

В настоящее время проблема хронических риносинуситов остается актуальным вопросом в оториноларингологии [1]. Решение по выбору тактики, диагностики и методов консервативного и хирургического лечения зависит от наличия у пациентов сопутствующей зубочелюстной патологии (ЗЧП), коморбидной соматической патологии, технического обеспечения клиники и настроенности пациента на принятие оптимального решения его патологического состояния. В литературе не представлен единый алгоритм ведения пациентов с хроническим смешанным синуситом, протекающим на фоне ЗЧП, однако частота встречаемости данных форм остается достаточно высокой. Обращаясь к статистическим данным, в России на 1 тыс. человек приходится 12,2 случая хронического синусита, что соответствует 52,7% госпитализированных в оториноларингологические стационары. В Европе от 5 до 10% населения страдают хроническим синуситом. В США каждый 8-й житель страдает хроническим синуситом [2]. Сочетание синусита с патологией зубочелюстной системы составляет 24–50% всех заболеваний околоносовых пазух [3, 4]. Затрудняет подход к выбору методов лечения хронического смешанного синусита и наличие у пациентов вместе с ЗЧП сопутствующей соматической патологии. В качестве примера, форма хронического полипозного риносинусита составляет от 5 до 32% в общей структуре ЛОР-заболеваемости, а сочетание с бронхиальной астмой составляет 78% случаев [3]. Актуальность поиска оптимальных методов диагностики и лечения хронических форм риносинусита смешанного генеза в сочетании с ЗЧП обусловила цель данной работы.

Цель исследования – обоснование дифференцированного подхода к диагностике хронических смешанных полипозных и полипозно-гнойных риносинуситов (ПГР) у больных с ЗЧП.

Материалы и методы

Согласно принятой в Национальном руководстве по оториноларингологии от 2014 г. классификации хронических форм синусита нами выделены следующие смешанные формы хронического синусита: пристеночно-гиперпластическая, полипозная, полипозно-гнойная, кистозная и грибковая. В данной статье мы рассматриваем полипозную и полипозно-гнойную форму хронического смешанного риносинусита в сочетании с ЗЧП.

В клинике оториноларингологии Первого СПб ГМУ в период с 2014 по 2020 г. исследованы и пролечены 200 пациентов с полипозной и полипозно-гнойными формами хронического смешанного синусита в сочетании с ЗЧП. Критериями включения в исследование стали: смешанная полипозная и полипозно-гнойная форма хронического риносинусита в сочетании с ЗЧП, возраст пациентов от 18 лет и старше. Критерии исключения из исследования: пациенты с острым синуситом, онкологической патологией полости носа, носоглотки и околоносовых пазух, системными заболеваниями, проявляющимися патологией ЛОР-органов; беременность, возраст младше 18 лет.

Из 200 пациентов 102 (51%) составили пациенты с гнойно-полипозной формой течения заболевания, 98 (49%) пациентов – с полипозной формой течения заболевания. При оценке распределения пациентов по полу выявлено, что данную группу составляют 114 (57%) мужчин и 86 (43%) женщин. Распределение пациентов по возрасту составило от 18 до 71 года (медиана – 46,5 года). Наличие отягощенного аллергологического анамнеза отмечено у 82 (41%) пациентов, из них бронхиальная астма выявлена у 67 (81,7%).

Клинико-инструментальное исследование включало проведение эндоскопии полости носа и носоглотки с применением ригидных эндоскопов 0 и 30°, оценку состояния зубочелюстной системы, гистологическое исследование операционного материала из полости носа, носоглотки и околоносовых пазух. Всего 200 пациентам выполнена конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) околоносовых пазух на объемном томографе Galileos с программным обеспечением Galaxis («Сирона», Германия) с цифровой обработкой изображения и локальной денситометрией. Проводился качественный и количественный анализ томограмм на этапах: до лечения, через 3, 6 и 12 мес от начала лечения.

Результаты

Эндоскопическая картина полости носа и носоглотки у пациентов с хроническим смешанным полипозным риносинуситом (ХСПР) и ПГР в сочетании с ЗЧП не отличалась от данных эндоскопии аналогичной группы пациентов без ЗЧП. Наличие гнойной формы воспаления в равной степени зависело от обострения как риногенного (51%), так и одонтогенного (49%) факторов провокации. Частота рецидивов (96%) коррелировала с частотой и активностью одонтогенного причинного фактора. Тяжесть течения эпизодов обострения (94%) зависела от состояния обострения сопутствующей бронхолегочной патологии.

Результаты гистологического исследования операционного материала околоносовых пазух у пациентов с ХСПР в сочетании с ЗЧП: фиброзно-отечные полипы с признаками хронического воспаления вне обострения. Патологоанатомический диагноз: хронический полипозный синусит вне обострения.

Результаты гистологического исследования операционного материала околоносовых пазух у пациентов с хроническим смешанным ПГР в сочетании с ЗЧП: полипнозно измененная слизистая оболочка синуса с признаками обострения хронического воспаления по типу гнойного. Фиброзно-отечные полипы. Патологоанатомический диагноз: хронический полипозный синусит с признаками обострения.

Распределение ЗЧП у пациентов с ХСПР и ПГР (n=200):

– Периапикальный периодонтит, n=68 (34%);

• хронический периапикальный периодонтит премаляров верхней челюсти, n=11 (5,5%);

• хронический периапикальный периодонтит моляров верхней челюсти, n=42 (21%);

Зубарева Анна Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: a.zubareva@bk.ru

Шавгулидзе Марина Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: soikomedplus@mail

Anna A. Zubareva – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: a.zubareva@bk.ru

Marina A. Shavgulidze – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: soikomedplus@mail

- хронический периапикальный периодонтит премоляров и моляров верхней челюсти, n=15 (7,5%);
- периостит от премоляров и моляров верхней челюсти, n=5 (2,5%);
- радикулярные кисты премоляров верхней челюсти, n=3 (1,5%);
- радикулярные кисты моляров верхней челюсти, n=16 (8%);
- резидуальные кисты моляров верхней челюсти, n=2 (1%);
- пародонтопатия локальная в проекции премоляров и моляров верхней челюсти, n=4 (2%);
- пародонтопатия генерализованная в проекции премоляров и моляров верхней челюсти, n=7 (3,5%);
- осложнения удаления премоляров верхней челюсти с формированием ороантрального сообщения, n=18 (9%);
- осложнения удаления моляров верхней челюсти с формированием ороантрального сообщения, n=28 (14%);
- осложнения удаления моляров верхней челюсти с формированием ороантрального сообщения и наличием инородного тела в просвете синуса, n=4 (2%);
- осложнение проведенного хирургического вмешательства синус-лифтинга, n=26 (13%);
- осложнение проведенного хирургического вмешательства синус-лифтинга с формированием ороантрального сообщения от экстракции моляров верхней челюсти, n=19 (9,5%).

Выявлены характерные рентгенологические признаки ХСПР и ППР в сочетании с ЗЧП при анализе КЛКТ с пост-процессорной цифровой обработкой изображения:

- полисинусит с поражением более одной группы пазух с одной (55%) или двух (45%) сторон;
- превалирование жидкостного компонента содержимого в синусе на стороне проекции одонтогенного очага инфекции (98%);

- остеит передней стенки верхнечелюстного синуса, бокового отдела альвеолярного отростка верхней челюсти в проекции одонтогенных очагов инфекции и ороантрального сообщения (99%);
- наличие мягкотканого компонента в проекции стенок синуса со значениями локальной денситометрии от 1224 до 1295 у.е. (88%);
- наличие мягкотканого компонента в проекции просвета синуса со значениями локальной денситометрии от 1337 до 1379 у.е. (96%);
- наличие мягкотканого компонента в проекции зоны естественного соустья синуса от 1138 до 1180 у.е. (78%);
- наличие мягкотканого компонента в зоне ороантрального сообщения от 1221 до 1326 у.е. (99%);
- наличие жидкостного компонента содержимого в просвете синуса при полипозно-гнойной форме синусита (91%);
- наличие повышенных показателей локальной оптической денситометрии от 661 до 737 у.е. воздуха в просвете естественного соустья верхнечелюстной пазухи с полостью носа как маркер повышенного давления в синусе на фоне патологического процесса (93%).

Следует отметить, что значения локальной денситометрии применимы для проведения оценки томограмм, выполненных на конусно-лучевом томографе одной системы, и значения данных количественных показателей в рамках использования одного типа томографа могут применяться на этапах лечения для оценки динамики течения заболевания.

За одно многофункциональное исследование КЛКТ удастся в полном объеме выявить и оценить степень выраженности и распространенность воспалительно-деструктивного процесса в зубочелюстной системе, полости носа, околоносовых пазухах и носоглотке.

Клинические примеры

Рис. 1. ХСПР. Хронический периодонтит зуба 1.6.



В сагиттальной проекции определяется тотальное гомогенное мягкотканое затемнение – полипы правой верхнечелюстной пазухи. Зона естественного соустья с полостью носа справа затемнена за счет гомогенного мягкотканого компонента, расширена. Увеличение в размерах нижней носовой раковины справа. Затемнение за счет гомогенного

мягкотканого компонента – полип общего носового хода справа. Расширение периодонтальной щели с формированием кистоподобных образований над верхушками корней зуба 1.6 с нарушением целостности кортикальной замыкающей костной пластинки альвеолярной бухты правой верхнечелюстной пазухи.

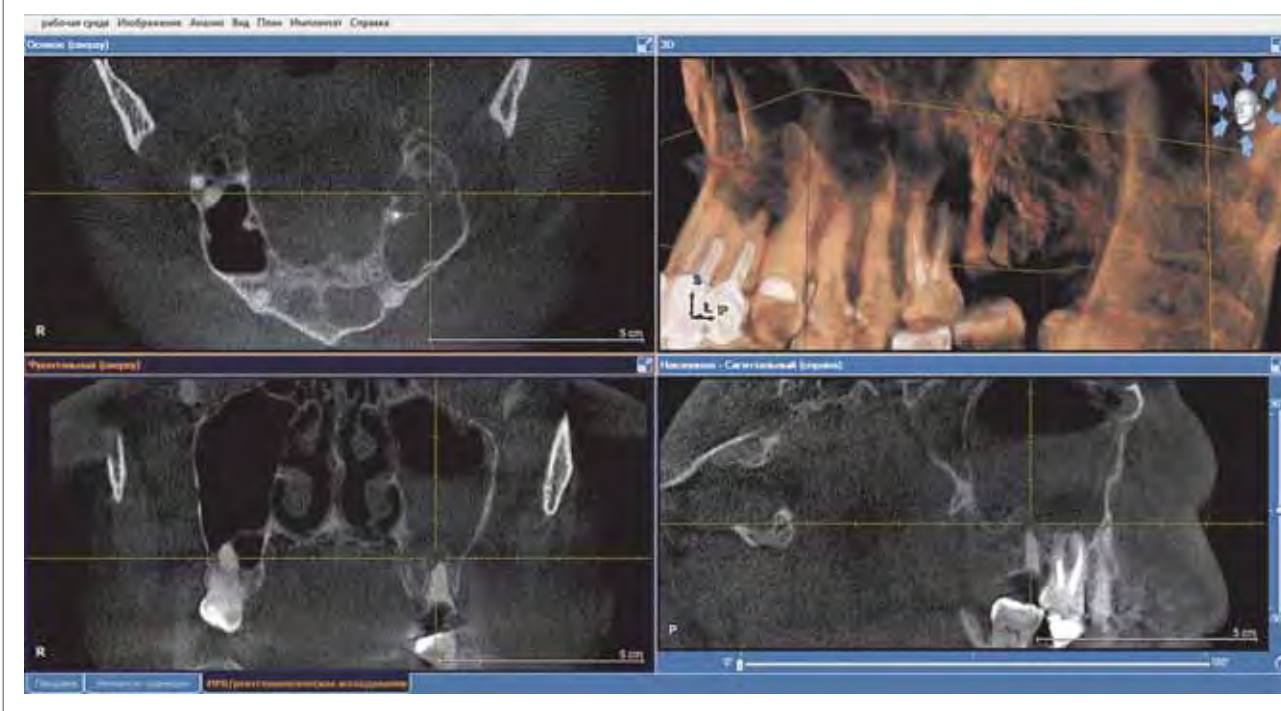
Рис. 2. Хронический смешанный ПГР. Хоанальный полип справа. Хронический периодонтит зуба 2.6. Генерализованный пародонтит.



В сагиттальной проекции и проекции в режиме «Панорама» определяется субтотальное затемнение верхнечелюстных пазух с двух сторон за счет гомогенного мягкотканого компонента – полипы с наличием признаков жидкостного компонента содержимого в просвете синусов. Зона естественного соустья с полостью носа с двух сторон затемнена за счет гомогенного мягкотканого компонента. S-образная девиация перегородки полости носа. Затемне-

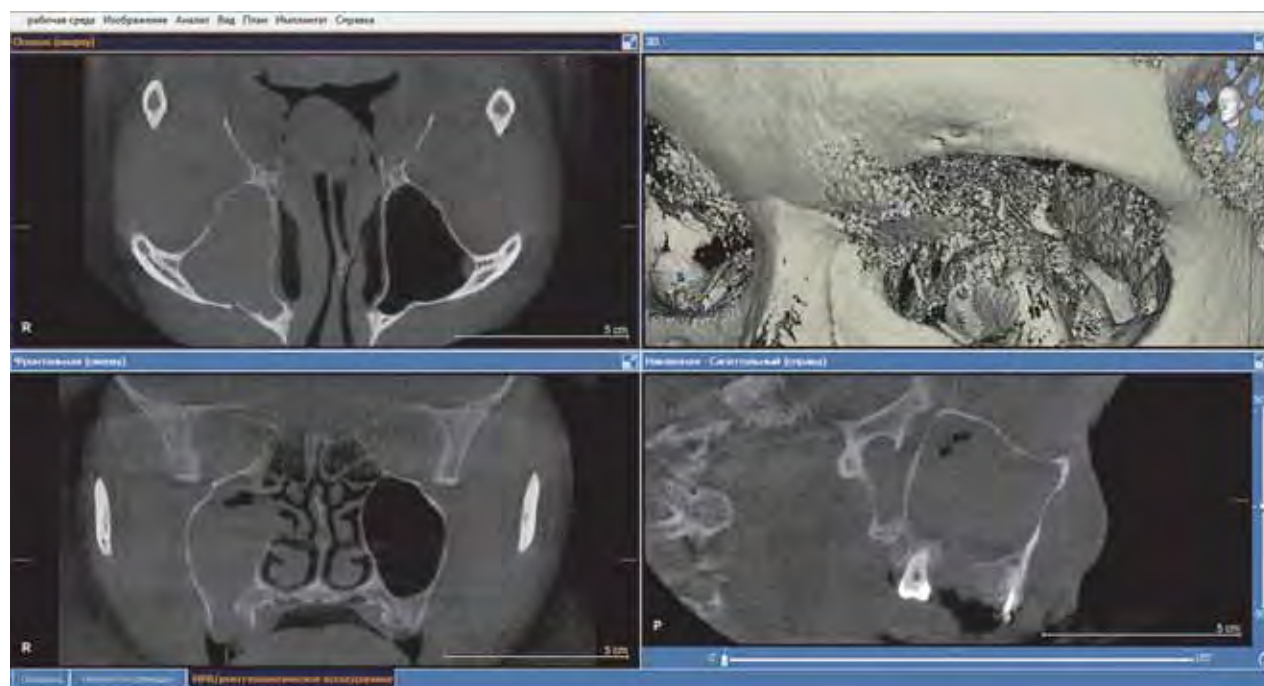
ние за счет гомогенного компонента – полип просвета общего носового хода слева. Затемнение за счет гомогенного мягкотканого компонента задних отделов полости носа справа и просвета правой хоаны – хоанальный полип. В зоне сканирования верхней челюсти – расширение периодонтальной щели над верхушками и по периметру корней зуба 1.6. Выраженное снижение высоты и толщины костной ткани альвеолярного отростка верхней челюсти.

Рис. 3. ХСПР. Радикулярная киста верхней челюсти от зуба 2.7.



Во фронтальной плоскости определяется затемнение 1/2 объема левой верхнечелюстной пазухи за счет гомогенного мягкотканого компонента – полипы, наличие жидкостного компонента содержимого в просвете синуса. В сагиттальной плоскости определяется расширение периодонтальной щели по периметру корней зуба 2.7 с формиро-

ванием над верхушками корней кистоподобной полости (радикулярная киста), с четким оссифицированным ободком, ровными внешними и внутренними контурами. Радикулярная киста оттесняет замыкающую костную пластинку альвеолярной бухты с распространением направления роста в проекцию альвеолярной бухты синуса.

Рис. 4. ХСПР. Хоанальный полип справа. Ороантральное сообщение от зуба 1.7.

Во фронтальной плоскости определяется субтотальное затемнение правой верхнечелюстной пазухи за счет гомогенного мягкотканого компонента – полипы. Остеит альвеолярного отростка верхней челюсти. Зона естественного соустья с полостью носа справа затемнена за счет гомогенного мягкотканого компонента. S-образная девиация перегородки полости носа. Увеличение в размерах нижних носовых раковин с двух сторон. В проекции правой хоаны определяется

овоидной формы с четкими ровными контурами гомогенный мягкотканый компонент – хоанальный полип, компрессирующий зону проекции глоточного устья правой слуховой трубы. В сагиттальной плоскости определяется дефект костной ткани – ороантральное сообщение альвеолярного отростка верхней челюсти в проекции отсутствующего зуба 1.7. Просвет ороантрального сообщения заполнен гомогенным мягкотканым компонентом.

Рис. 5. ХСПР. Периапикальный периодонтит моляров верхней челюсти с двух сторон.

Во фронтальной плоскости определяется тотальное гомогенное затемнение за счет мягкотканого компонента – полипы правой верхнечелюстной пазухи. Зона естественного соустья с полостью носа справа расширена и затемнена за счет гомогенного мягкотканого компонента. Снижение пневматизации 1/2 объема левой верхнечелюстной пазухи за счет гомогенного мягкотканого компонента – полипы. Зона естественного соустья с полостью носа слева сужена, затемнена по типу отека слизистой оболочки. Правая половина полости носа затемнена за счет гомогенного мягкотканого компонента – полипы. Нижние носовые раковины увеличены в размерах с двух сторон. В аксиальной плоскости определяется тотальное гомогенное мягкотканое затемнение – полипы клеток решетчатой кости с двух сторон. Костные межклеточные перегородки клеток решетчатой кости визуализируются фрагментарно, истончены – атрофия от сдавления. В проекции «Панорама» и во фронтальной проекции определяется расширение периодонтальной щели над верхушками моляров с двух сторон.

Выводы

1. У пациентов со смешанными полипозными и полипно-гнойными формами хронических синуситов выявлена следующая ЗЧП: хронический периапикальный

периодонтит моляров верхней челюсти, состояние после проведенного синус-лифтинга.

2. При наличии у пациентов симптомов синусита длительностью более 6 нед на фоне проводимого лечения

в рентгенологический алгоритм обследования необходимо включить КЛКТ околоносовых пазух с количественным и качественным денситометрическим анализом полученного изображения.

3. При подозрении на наличие коморбидного состояния хронического синусита и патологии зубочелюстной области оправдан выбор исследования на конусно-лучевом компьютерном томографе с объемом просмотрового окна 15×15×15 см.
4. Целесообразен рентгенологический контроль результатов проводимого лечения с применением КЛКТ околоносовых пазух и зубочелюстной системы на этапах: 1, 6, 12 мес в перспективе оценки дальнейшей тактики ведения больного.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

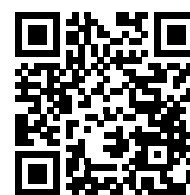
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Карпищенко С.А., Яременко А.И., Кайзеров Е.В., и др. Клиническая и компьютерно-томографическая характеристика одонтогенных кист риносинусальных кист верхней челюсти воспалительного генеза. *Folia Otorhinolaryngologiae et Patologiae Respiratoriae*. 2016; 22 (2): 45–58 [Karpishchenko SA, Iaremenko AI, Kaizerov EV, et al. Klinicheskaya i komp'yuterno-tomograficheskaya kharakteristika odontogennykh kist rinosinusal'nykh kist verkhnei cheliusti vospalitel'nogo geneza. *Folia Otorhinolaryngologiae et Patologiae Respiratoriae*. 2016; 22 (2): 45–58 (in Russian)].
2. Егоров В.И., Лопатин А.С., Пискунов Г.З., Рязанцев С.В. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. *Национальная ассоциация оториноларингологов*. 2016 [Egorov VI, Lopatin AS, Piskunov GZ, Ryzantsev SV. Polypoid rhinosinusitis. Clinical guidelines. *National Association of Otorhinolaryngologists*. 2016 (in Russian)].
3. Bomeli SR, Branstetter BF, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 2009; 119 (3): 580–4. DOI: 10.1002/lary.20095
4. Raman A, Papagiannopoulos P, Kuhar HN, et al. Histopathologic Features of Chronic Sinusitis Precipitated by Odontogenic Infection. *Am J Rinol Allergy*. 2018; 33 (2): 113–20.

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Результаты лечения ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ сна у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций

С.И. Алексеенко¹⁻³, С.А. Карпищенко^{3,4}, И.Г. Арустамян¹, О.А. Станчева¹

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса» Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Существуют разные нарушения сна, которые поражают и удручают своим многообразием. Одной из актуальных проблем, над решением которой работает современная медицина, является нарушение дыхания во сне, в том числе синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Распространенность этого заболевания у детей составляет от 1,2 до 5,7%. Наличие СОАС в детском возрасте является абсолютным показанием для проведения аденотомии при наличии гипертрофированных аденоидных вегетаций.

Цель. Изучить частоту встречаемости СОАС у пациентов, поступивших в оториноларингологическое отделение Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса для планового оперативного лечения гипертрофии аденоидов; оценить влияние аденотомии на течение СОАС у детей.

Материалы и методы. Обследованы 42 ребенка в возрасте от 4 до 12 лет; всем пациентам выполнялись компьютерная пульсоксиметрия, передняя активная риноманометрия и эндоскопия носоглотки.

Результаты. После аденотомии проходимость носа у детей значительно улучшилась – с 289,26 до 467,00 мл/с. Значения средней ночной сатурации и надир десатурации у пациентов на фоне лечения также стали лучше (с 97,31 до 97,68% и с 87,58 до 91,52% соответственно). У 88% из всех обследованных детей был выявлен синдром апноэ сна. Через 1 мес после аденотомии у 66,67% пациентов СОАС не был обнаружен.

Заключение. Улучшение носового дыхания после аденотомии, подтвержденного данными риноманометрии, способствует улучшению сна, что засвидетельствовали результаты компьютерной пульсоксиметрии.

Ключевые слова: храп, синдром обструктивного апноэ сна, дети, гипертрофия аденоидных вегетаций, аденотомия, компьютерная пульсоксиметрия, передняя активная риноманометрия

Для цитирования: Алексеенко С.И., Карпищенко С.А., Арустамян И.Г., Станчева О.А. Результаты лечения ронхопатии и синдрома обструктивного апноэ сна у детей с гипертрофией аденоидных вегетаций. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 222–225. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200573

ORIGINAL ARTICLE

Results of treatment for ronchopathy and obstructive sleep apnea syndrome in children with adenoid hypertrophy/vegetations

Svetlana A. Alekseenko¹⁻³, Sergey A. Karpishchenko^{3,4}, Irina G. Arustamyan¹, Olga A. Stancheva¹

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Rauhufus Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Introduction. There are various sleep disorders that are striking and depressing at the same time in their diversity. One of the urgent problems that modern medicine is working on is problems with breathing during sleep, including obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The prevalence of this disease in children ranges from 1.2 to 5.7%. Adenotomy is an absolute indication for children with OSAS and adenoid hypertrophy.

Aim. To study the frequency of occurrence of the OSAS in patients admitted to their hospital otorhinolaryngological department of Rauhufus Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology for the planned surgical treatment of adenoid hypertrophy; to assess the effect of adenotomy on the course of OSAS in children.

Materials and methods. 42 children aged from 4 to 12 years were examined; all patients underwent computer-based pulse oximetry, rhinomanometry, and nasopharyngeal endoscopy.

Results. After adenotomy, nasal patency in children improved significantly: from 289.26 ml/s to 467.00 ml/s; the mean night saturation and desaturation nadir values in children during treatment improved from 97.31 to 97.68% and from 87.58 to 91.52%, respectively; sleep apnea syndrome was detected in 88% of all patients; 1 month after adenotomy, in 66.67% of the examined children OSAS was not detected.

Информация об авторах / Information about the authors

³Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

³Sergey A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Алексеенко Светлана Иосифовна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», ст. науч. сотр. отд. разработок высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР, зав. оториноларингологическим отд-нием СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса», гл. детский оториноларинголог-сурдолог Санкт-Петербурга, Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга

Svetlana A. Alekseenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Mechnikov North-Western State Medical University, Rauhufus Children's Municipal Multi-Specialty Clinical Center of High Medical Technology

Conclusion. Improvement of nasal breathing after adenotomy, confirmed by rhinomanometry data, contributes to improved sleep, as evidenced by the results of computer-based pulse oximetry.

Keywords: snoring, obstructive sleep apnea syndrome, children, adenoid hypertrophy, adenotomy, computer-based pulse oximetry, rhinomanometry
For citation: Alekseenko SA, Karpishchenko SA, Arustamyan IG, Stancheva OA. Results of treatment for ronchopathy and obstructive sleep apnea syndrome in children with adenoid hypertrophy/vegetations. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 222–225. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200573

Сон – это естественное физиологическое состояние, в котором человек проводит около 1/3 своей жизни. Сложно переоценить значение сна. Всем известен тот факт, что он является важной составляющей хорошего самочувствия, способствует долголетию, улучшает настроение и позволяет снизить частоту разных заболеваний. Существующие различные инсомнии удивляют и удручают своим многообразием. И одним из актуальных вопросов, над решением которого работает современная медицина, в том числе врачи-оториноларингологи, является синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Это состояние, которое проявляется храпом и периодически возникающей обструкцией верхних дыхательных путей на уровне глотки, что приводит к прекращению легочной вентиляции (при условии сохранения дыхательных усилий), снижению сатурации, фрагментации сна и, как результат, избыточной дневной сонливости [1]. Наш организм чрезвычайно чувствителен к гипоксии, примером этому служит тот факт, что без еды человек может существовать около 1 мес, без воды – в среднем 7 дней, а без кислорода он не сможет находиться и 10 мин. В норме у детей не должно возникать остановок дыхания во сне. Наличие слип-апноэ в детском возрасте на фоне гипертрофированных аденоидных вегетаций является абсолютным показанием для проведения аденотомии. Нормализация носового дыхания крайне актуальна в лечении СОАС и улучшении качества сна [2], без которого ребенок не сможет полноценно развиваться (как физически, так и умственно). Нарушение носового дыхания вынуждает человека дышать через рот. Ротовое дыхание является в принципе нефизиологичным, более того, оно приводит к снижению тонуса дилататоров глотки, а также к ротации нижней челюсти и пролабированию языка кзади, что способствует сужению гипофарингеального пространства [3]. В соответствии с законом Бернулли [4] при уменьшении сечения трубки, по которой протекает жидкость или газ, скорость течения увеличивается, а статическое давление, наоборот, уменьшается. Это, в свою очередь, ведет к тому, что податливые края стенки трубки втягиваются внутрь. Данный факт служит одним из объяснений коллапса верхних дыхательных путей, приводящего к остановкам дыхания во время сна и дальнейшим неблагоприятным последствиям. Кроме того, ротовое дыхание может привести к изменению костей черепа: деформации твердого неба, перегородки носа, что в дальнейшем также формирует предпосылки для возникновения храпа и слип-апноэ.

Тяжесть СОАС обуславливается количеством апноэ/гипопноэ в час. Легкая степень диагностируется, когда индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) у ребенка составляет от 1 до 5 событий в час, если он находится в промежутке от 5 до 15 – то это средняя степень, больше 15 – соответствует тяжелому течению СОАС [5]. Согласно данным литературы, распространенность СОАС у детей составляет от 1,2 до 5,7% [6, 7].

Одним из инструментальных методов диагностики данного заболевания является полисомнография, с помощью которой производится исследование структуры сна. Во время обследования выполняется регистрация таких пока-

зателей, как храп, дыхательные движения брюшной стенки и грудной клетки, респираторный поток, положение тела, насыщение крови кислородом, электроэнцефалограмма, электрокардиограмма, электроокулограмма, электромиограмма, движения ног, и осуществляется видеозапись спящего в течение ночи. Безусловно, выполнение данного вида диагностики является достаточно неудобным для пациента, так как уснуть с большим количеством датчиков представляется непростой задачей, особенно для ребенка. Также полисомнография является довольно дорогостоящей процедурой. Кроме того, для диагностики СОАС исследование стадийности структуры сна не является необходимым [8]. Вследствие этого для выявления слип-апноэ были разработаны аппараты, регистрирующие меньший набор данных. Примером является компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия, благодаря которой производится длительный мониторинг насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений во время сна.

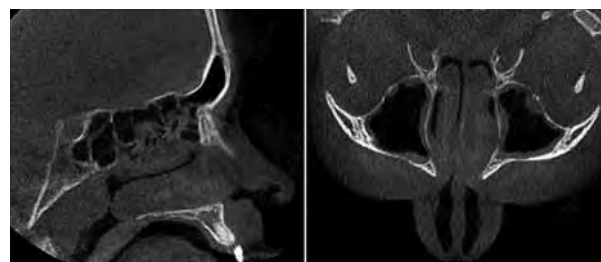
Цель исследования – изучить частоту встречаемости СОАС у пациентов, поступивших в оториноларингологическое отделение Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса для планового оперативного лечения гипертрофии аденоидов, оценить влияние аденотомии на течение СОАС у детей.

Материалы и методы

В оториноларингологическом отделении Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса были обследованы 42 ребенка (22 мальчика и 20 девочек) в возрасте от 4 до 12 лет с гипертрофией аденоидных вегетаций 2–3-й степени, поступивших для плановой аденотомии. Ниже представлены результаты конусно-лучевой компьютерной томографии челюстно-лицевой области Sirona в сагиттальной и аксиальной проекциях (рис. 1) и эндоскопическая картина (рис. 2) ребенка с гипертрофией аденоидных вегетаций 3-й степени.

Мы использовали компьютерную мониторинговую пульсоксиметрию (компьютерный пульсоксиметр PulseOX 7500, Израиль) для выявления остановок дыхания во сне у детей

Рис. 1. Конусно-лучевая компьютерная томограмма челюстно-лицевой области Sirona, сагиттальная и аксиальная плоскости. Гипертрофия аденоидных вегетаций 3-й степени.

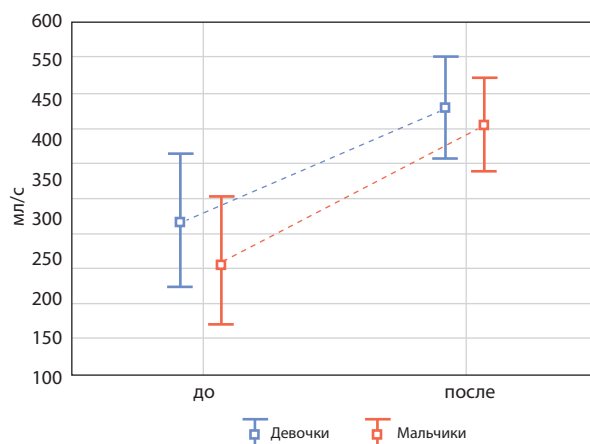


Арустамян Ирина Григорьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Стancheva Ольга Андреевна – мл. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

Irina G. Arustamyan – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Olga A. Stancheva – Research Assistant, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Рис. 2. Эндоскопическая картина аденоидных вегетаций 3-й степени.**Рис. 3. Динамика изменений значений носовой проходимости до и после лечения у детей.**

с хроническим аденоидитом до и через 1 мес после оперативного лечения. По результатам анкетирования только у 10 (23%) детей родители отмечали остановки дыхания во сне. Однако по результатам компьютерной пульсоксиметрии синдром апноэ сна был выявлен у 88% из всех обследованных пациентов.

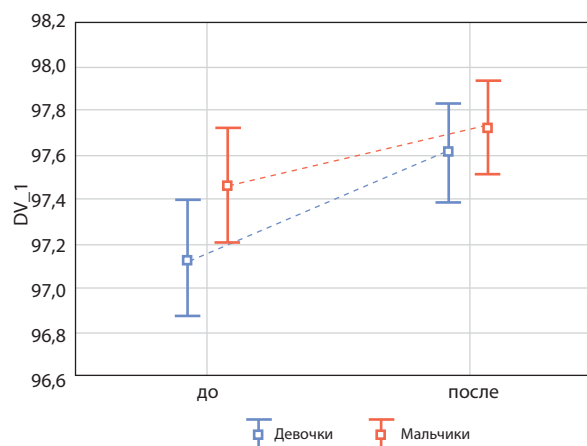
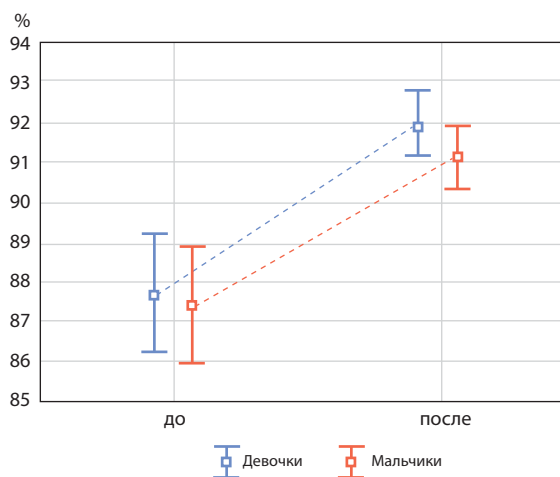
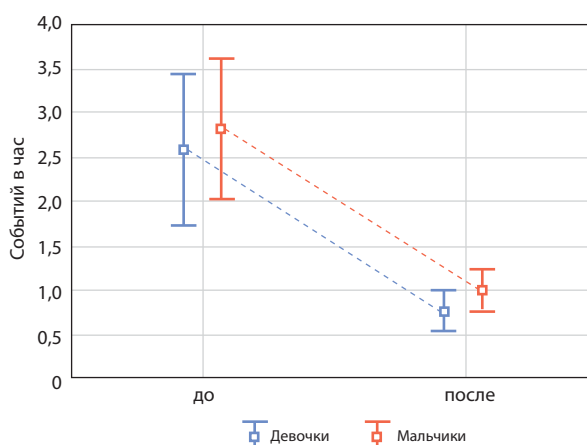
Для объективной количественной оценки проходимости носа мы применяли риноманометрию. Процедура является неинвазивной и безболезненной для пациента, что особенно важно при работе с детьми. Принцип работы заключается в измерении воздушного потока и градиента давления, которые создаются при физиологическом носовом дыхании пациента через маску. Передняя активная риноманометрия проводилась детям накануне оперативного лечения и через 1 мес после него с целью оценки респираторной функции носа в динамике.

Результаты

После аденотомии проходимость носа у детей значительно улучшилась: с 289,26 до 467,00 мл/с (указаны средние значения), более чем у 70% обследованных носовое дыхание нормализовалось (рис. 3).

Значения средней ночной сатурации и надир десатурации у детей на фоне лечения улучшились: было отмечено увеличение с 97,31% (min 95,75; max 98,26) до 97,68% (min 96,61; max 98,7) [рис. 4] и с 87,58% (min 79%; max 93%) до 91,52% (min 89%; max 96%) [рис. 5] насыщения крови кислородом соответственно.

До оперативного лечения среднее значение ИАГ составляло 2,71 события в час. У большинства пациентов (n=32; 76,19%) была выявлена легкая степень СОАС, у 5 человек было обнаружено апноэ средней тяжести. Через 1 мес после аденотомии у 66,67% обследованных детей СОАС не был

Рис. 4. Динамика изменений средней ночной сатурации до и после лечения у детей.**Рис. 5. Динамика изменений минимальной ночной сатурации (надир десатурации) до и после лечения у детей.****Рис. 6. Динамика изменений ИАГ до и после лечения у детей.**

выявлен. У остальных 14 пациентов средние значения ИАГ составили 1,52 события в час (рис. 6).

Заключение

К сожалению, не все родители замечают остановки дыхания в сне у своих детей, в то время как, согласно результатам нашего обследования, практически у 90% детей с гипер-

трофией аденоидов был диагностирован СОАС. На фоне улучшения носового дыхания после аденотомии, подтвержденного данными риноманометрии, было выявлено улучшение сна, что засвидетельствовали результаты компьютерной пульсоксиметрии. Со слов родителей, после выполненного оперативного лечения на фоне купирования заложенности носа у детей улучшилось настроение, повысилась концентрация внимания, нормализовался сон.

Литература/References

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med.* 1976; 27 (1): 465–84.
2. Karpishchenko S, Aleksandrov A, Sopko O, Arustamyan I. Conservative treatment of snoring and obstructive sleep apnea based on correction of nasal obstruction. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2016; 2: 62–3.
3. Hirayama M, Fukatsu H, Watanabe H, et al. Sequential constriction of upper airway and vocal cords in sleep apnoea of multiple system atrophy: low field magnetic resonance fluoroscopic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003; 74 (5): 642–5.
4. Блоцкий А.А., Плужников М.С. Феномен храпа и синдром обструктивного сонного апноэ. СПб.: СпецЛит, 2002 [Blotsky AA, Pluzhnikov MS. Snoring phenomenon and obstructive sleep apnea syndrome. Saint Petersburg: SpetsLit, 2002 (in Russian)].
5. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med.* 2010; 11 (7): 708–13.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep.* 2009; 32 (6): 731–6.
7. Li AM, So HK, Au CT, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax.* 2010; 65 (11): 991–7.
8. Бузунов Р.В., Ерошина В.А., Лерейда И.В. Оперативные вмешательства на небе при лечении храпа: мифы и реальность. Режим доступа: http://hrap.ru/publication/publication1_82.html [Buzunov RV, Eroshina VA, Legeida IV. Operativnye vmeshatel'stva na nebe pri lechenii khrapa: mify i real'nost'. Available at: http://hrap.ru/publication/publication1_82.html (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Коррекция носовой перегородки у детей с хирургической патологией околоносовых пазух (обзор литературы)

С.И. Алексеев¹⁻³, С.А. Карпищенко⁴, Б.О. Мельник^{3,4}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация

Заболевания носа и околоносовых пазух (ОНП) лидируют среди патологий верхних дыхательных путей. Заболеваемость хроническим синуситом у детей составляет от 16 до 34%. У 74% детей в возрасте 14 лет выявляется девиация носовой перегородки. Проведен ряд исследований, доказывающих эффективность одномоментного проведения септопластики и функциональной операции под эндоскопическим контролем (functional endoscopic sinus surgery) – FESS-операции у взрослых пациентов. В то же время данные об эффективности и безопасности проведения одномоментной септум-операции и FESS в детском возрасте недостаточно. Результатом таких вмешательств является улучшение носового дыхания и предоставление широкого хирургического доступа к оперируемой пазухе в рамках единого временного этапа. К преимуществам также можно отнести снижение анестезиологической нагрузки на ребенка и количества госпитализаций. Проведение операций на структурах носа и ОНП под эндоскопическим контролем позволяет уменьшить травматизацию слизистой оболочки и опорных тканей, улучшает обзор и видимость операционного поля для хирурга и носит малоинвазивный характер. Одномоментное хирургическое лечение ОНП и искривления носовой перегородки с применением методов функциональной эндоскопической риносинусхирургии у детей является перспективным и безопасным методом лечения по данным литературных источников. Такое оперативное вмешательство требует от хирурга владения всеми практическими навыками, оснащения ЛОР-стационара необходимым инструментарием педиатрического диаметра, правильного определения объема и разработки алгоритма проведения хирургического вмешательства, а также тщательного ведения ребенка в предоперационном и послеоперационном периодах.

Ключевые слова: искривление перегородки носа, функциональная операция под эндоскопическим контролем, септопластика, эндоскопическая септопластика, дети

Для цитирования: Алексеев С.И., Карпищенко С.А., Мельник Б.О. Коррекция носовой перегородки у детей с хирургической патологией околоносовых пазух (обзор литературы). Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 226–230. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200701

REVIEW

Correction of the nasal septum in children with surgical pathology of the paranasal sinuses (literature review)

Svetlana I. Alekseenko¹⁻³, Sergey A. Karpishchenko⁴, Baurzhan O. Melnik^{3,4}

¹Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Rauhufus Saint Petersburg Children's Municipal Multi-specialty Clinical Center of High Medical Technology, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Diseases of a nose and paranasal sinuses are in the lead among pathology of upper respiratory tract. The incidence of chronic sinusitis in children ranges from 16 to 34%. Deviation of a nasal septum is detected in 74% of children at the age of 14 years. There are researches proving efficiency of one-stage performing septoplasty and FESS operations at adult patients. At the same time, data on efficiency and safety of carrying out one-stage septum-operation and FESS at children's age aren't enough. Improvement of nasal breathing and providing broad access to the surgical area is a result of such interventions. It is also possible to refer decrease anesthesiology load of the child and readmission number. Carrying out low-invasive operations on structures of nose and paranasal sinuses under endoscopic control allows to reduce traumatization of a mucous membrane and improves visibility of the surgery field for the operator. Simultaneous surgical treatment of paranasal sinuses and a nasal septum deviation using methods of FESS in children is a perspective and safe method of treatment. Such surgery demands good practical skills, up-to-date equipment, correct algorithm of performing surgical intervention and also thorough observation of the patient in preoperative and postoperative periods.

Информация об авторах / Information about the authors

Мельник Бауржан Олегович – очный аспирант каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», врач-оториноларинголог СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». E-mail: baurzhan.melnik@yandex.ru

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0003-1124-1937

Алексеев Светлана Иосифовна – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», зав. ЛОР-отд-нием СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса». ORCID: 0000-0002-3377-8711

Baurzhan O. Melnik – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Rauhufus Saint Petersburg Children's Municipal Multi-specialty Clinical Center of High Medical Technology. E-mail: baurzhan.melnik@yandex.ru

Sergey A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0003-1124-1937

Svetlana I. Alekseenko – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Mechnikov North-Western State Medical University, Rauhufus Saint Petersburg Children's Municipal Multi-specialty Clinical Center of High Medical Technology. ORCID: 0000-0002-3377-8711

Keywords: nasal septum deviation, FESS, septoplasty, endoscopic septoplasty, children

For citation: Alekseenko SI, Karpishchenko SA, Melnik BO. Correction of the nasal septum in children with surgical pathology of the paranasal sinuses (literature review). *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 226–230. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200701

Хирургическое вмешательство на искривленной носовой перегородке эволюционировало от радикального удаления хряща до современных методов септопластики. Первые попытки реконструкции восходят к Древнему Египту, где перелом костей носа лечили, тампонируя каждую ноздрю валиком из льняной ткани, чтобы стабилизировать перегородку, а затем накладывая наружную шину [1]. Последующие попытки включали удаление мешающих гребней и иссечение искривленного участка перегородки. Эти резекции вскоре перестали применять в практике, так как определялся высокий риск развития перфорации перегородки носа. Ephraim Fletcher Ingals в 1882 г. описал удаление искривленных частей *en bloc* с билатеральным сохранением слизистых лоскутов. Эта методика получила название «window resection» (от англ. «оконная резекция»). В дальнейшем, совершенствуя операции на перегородке носа, авторы увеличивали объем вмешательства и переходили с изолированных операций на хрящевом отделе на комбинированные с вовлечением в оперативный объем костной части. В 1899 г. Н.-Г. Boenninghaus начал резецировать сошник и перпендикулярную пластинку решетчатой кости в дополнение к хрящу. В XX в. авторы усилили активность по усовершенствованию методик операций на перегородке носа. Начало современной резекции подслизистой положено ринохирургами О. Free и G. Killian [2–7]. В связи с высоким риском развития осложнений после такого агрессивного вмешательства (перфорации носовой перегородки, атрофия слизистой оболочки носа, деформации носовой перегородки, деформация наружного носа) последователи данного направления в ЛОР-хирургии предложили ряд вмешательств, которые позволяли сохранить остов перегородки носа: метод «дисков», метод «вращающейся двери» (1929 г., М. Metzenbaum), септопластику с применением максилло-премаксиллярного подхода (1946 г., М. Cottle), аутореимплантацию хряща в различных ее модификациях (1946 г., Т. Galloway) [8–13]. Е. King и F. Ashley в 1950 г. впервые предложили экстракорпоральный метод септопластики (открытый и закрытый методы) [14].

Впервые операции на перегородке у детей проведены уже в 1902 г. в качестве экстренной помощи при травмах носа, но результаты были неутешительными в связи с высоким риском осложнений и деформаций лицевого скелета. Усовершенствованная септопластика у детей начала проводиться с 1970-х годов. J. Trigilia и соавт. отмечали важность сохранения перихондрия неповрежденным и полное исключение из практики широкой резекции хряща [15].

Для определения показаний и тактики оперативного лечения носовой перегородки у ребенка важным является понимание возрастных этапов развития костных и хрящевых структур носа. U. Vetter и соавт. в 1984 г. изучили темпы роста четырехугольного хряща и сделали вывод, что максимальная скорость его развития отмечается в период новорожденности ребенка и далее продолжается еще в течение 2 лет [16]. По мнению P. van der Heijden и соавт., пиковые темпы роста приходится на возраст: у девочек – 8–12 лет, у мальчиков – около 13 лет [17]. Исходя из знаний о развитии полости носа, можно выставить пороговые временные рамки для выполнения септопластики в детском возрасте. I. Bejar и соавт. пришли к выводу из своего исследования в 1990 г., что из-за особенностей роста костей носа возраст для проведения септум-операции ограничивается 16 годами для мальчиков и 14 годами для девочек [18].

Показания к септопластике в детском возрасте разделены на абсолютные и относительные. Наиболее распространенным показанием является obturatio полости носа. Перед рассмотрением вопроса о септопластике следует провести

детальное обследование, чтобы исключить другую причину или сопутствующие патологические состояния полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Сформирован список абсолютных показаний для проведения септум-операций у детей [19]:

- абсцесс носовой перегородки;
- гематома носовой перегородки;
- выраженная деформация, вторичная по отношению к перелому костей носа;
- расщелина неба и верхней губы;
- тяжелое обструктивное апноэ сна с полной обструкцией носовых путей;
- выраженная девиация носовой перегородки, которая вызывает значительную обструкцию носовых дыхательных путей (по возможности ее рекомендуется исследовать с помощью риноманометрии).

Также с развитием риносинусхирургии авторы дополняют этот список показаний [20, 21]:

- хронический риносинусит;
- дакриоцистит;
- обеспечение доступа при выполнении эндоскопической синусотомии;
- ревизионная септопластика.

В педиатрической практике септопластика у детей имеет опасность повреждения четырехугольного хряща. По данным А.С. Юнусова и соавт., зоны роста существуют в области соединения нижнего края четырехугольного хряща с премаксиллой и верхнезаднего края с перпендикулярной пластинкой решетчатой кости [22]. В 1984 г. зарубежные ринологи, получив во время проведения септопластики хрящевые биоптаты у детей и изучив их, пришли к выводу, что в детском возрасте метаболическая активность, степень репликации клеток и пролиферативный потенциал высоки во всех участках хряща. Зоны роста уменьшаются с возрастом, но остаются активными в центральной зоне и на свободном переднем конце четырехугольного хряща даже у взрослых [23]. По данным другого систематического обзора, в котором исследовали влияние проведенной септопластики у детей на рост структур средней зоны лица (средний возраст пациентов от 9,5 до 16 лет, самый молодой пациент – 4 года), не выявлены нарушения развития этой зоны у пациентов после консервативной детской септопластики [24].

Дальнейшее развитие техники септум-операции произошло с внедрением эндоскопа в ринохирургии. Методика эндоскопической септопластики впервые предложена D. Lanca и H. Stamberger в 1990 г. [25]. Хирург W. Giles и соавт. в 1994 г. рассмотрели ее как дополнение к FESS (англ. FESS – functional endoscopic sinus surgery – функциональная эндоскопическая синус-хирургия) [26]. Улучшение визуализации и новый подход при проведении оперативного вмешательства на носовой перегородке, однако, полностью не избавили от осложнений. P. Hwang и соавт. (1999 г.) в ретроспективном анализе историй болезни 111 пациентов, перенесших эндоскопическую септопластику, выявили следующие осложнения: образование синехий в полости носа (4,5%), перфорация перегородки носа (0,9%), гематома перегородки носа (0,9%) [27]. S. Nawaiseh и соавт. при анализе эндоскопических септопластик (n=60) зафиксировали осложнения у 2 (3,3%) пациентов в виде кровотечения и гематомы перегородки носа [28]. По данным нашего исследования проведен анализ течения послеоперационного периода после классической септопластики и эндоскопической септум-операции и отмечено отсутствие достоверно значимой разницы в восстановлении функций полости носа. Тем не менее выполнение септопластики с использованием эн-

доскопической оптики снижает время операции и уменьшает количество осложнений по сравнению с классической септо-операцией [29].

Для оценки субъективных и объективных симптомов после проведения оперативного лечения используются специальные опросные шкалы. По данным К. Anderson и соавт., у 29 детей по шкалам Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) и The Glasgow Children's Benefit Inventory (GCBi) зафиксирован положительный результат после проведения септопластики. При анализе данных выявлено, что лучший результат отмечался у детей, имеющих более выраженное затруднение носового дыхания [30]. Также стоит отметить другие шкалы, такие как NOSE и VAS, которые обеспечивают эффективную оценку результатов лечения после септопластики. Однако в исследовании R. Shukla и соавт. шкала NOSE показала более высокую удовлетворенность пациентов при измерении носовой обструкции после септопластики по сравнению с оценкой VAS [31].

Заболевания носа и ОНП лидируют среди патологий верхних дыхательных путей. Заболеваемость хроническим синуситом у детей составляет от 16 до 34% [32]. По данным литературы, у 74% детей в возрасте 14 лет обнаружена девиация носовой перегородки [33]. Чаще всего у детей искривление носовой перегородки встречается в возрасте 15–18 лет [34]. Эндоскопическая риносинусхирургия в детском возрасте стала применяться с конца 1980-х годов. Изначально вмешательства носили ограниченный характер, и только после ряда исследований, которые исключили негативное влияние FESS на рост костей лицевого скелета у ребенка, такие операции у детей стали применяться шире [35]. Несмотря на наличие данных, свидетельствующих о положительных результатах применения FESS при хроническом риносинусите (ХРС) у детей, мировой литературы с оценкой эффективности функциональной эндоскопической синусхирургии недостаточно [36].

Предрасполагающие факторы ХРС множественны, включая анатомические нарушения, загрязнение воздуха, аллергию или генетические факторы. Анатомические аномалии также могут способствовать развитию риносинусита.

Большинство исследований по изучению влияния анатомических аномалий имеет небольшую статистическую выборку. Наиболее распространенными анатомическими факторами, связанными с неудачей первичной хирургии, были: латерализация средней носовой раковины (78%), неполная передняя этмоидэктомия (64%), рубцовые изменения в лобном кармане (50%), неполная задняя этмоидэктомия (41%) и стеноз срединной антростомы (39%). Кроме того, сохраненная *aggei nasi* и сохраненный крючковидный отросток выявлены у 49 и 37% пациентов соответственно [37].

В основном считается, что девиация носовой перегородки может мешать правильной аэрации полости носа и ОНП, потенциально предрасполагая к развитию синусита. Однако более критическим фактором развития воспалительного процесса в ОНП может быть дефект мукоцилиарного клиренса. Анатомическое сужение носовых ходов может дополнительно усугубить проблему. Интересно, что U. Bayiz и соавт. обнаружили, что проведение изолированной ХРС септопластики может быть эффективным для лечения ХРС с сопутствующим искривлением носовой перегородки [38]. Три возможных механизма могут объяснить патофизиологические механизмы влияния искривления носовой перегородки на развитие ХРС. Во-первых, стеноз остиомеатального комплекса вследствие анатомической конфигурации или отека слизистой оболочки может вызвать обструкцию и застой отделяемого в синусе, который впоследствии может вызвать локальный воспалительный процесс. Второй потенциальный механизм включает в себя нарушение аэродинамики потока воздуха в полости носа. Отклонение перегородки приводит к увеличению скорости носового воздушного потока, что может вызвать изменение

влажности слизистой оболочки и снижение мукоцилиарной функции. В-третьих, изменение аэрации верхнечелюстной пазухи и вентиляции в области остиомеатального комплекса из-за девиации носовой перегородки может вызвать хронический воспалительный процесс [37].

По данным описания метаанализа в исследовании, включавшем 1301 эпизод хирургического лечения ХРС у детей, показано, что эффективность функциональной эндоскопической синус-хирургии при ХРС у детей варьирует от 71 до 100% с субъективной оценкой улучшения симптомов 76%. По данным исследования, которое проводилось в Санкт-Петербурге, включавшего в выборку 341 ребенка, перенесшего FESS при ХРС, выявлена статистически значимая ассоциация ($p < 0,05$):

- улучшения признаков ХРС после FESS-операции у детей (оценка по шкале SNOT-20);
- уменьшения степени затемнения ОНП по данным компьютерной томографии после FESS (шкала Lund-Mackay);
- улучшения суммарных показателей эндоскопического осмотра полости носа в послеоперационном периоде (шкала Lund-Kennedy) [39].

По данным М. McKeon и соавт. ($n=3669$), частота повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки пациентов, перенесших FESS, составила 3,5% (кровотечение – 17,2%, головная боль или боль в животе – 14,1%, острое респираторное заболевание – 13,3% и острый синусит – 10,2%).

Эффективность и безопасность являются важными условиями проведения всех видов оперативных вмешательств у детей. По результатам нашего исследования, в котором проведено сравнение эффективности и безопасности эндоназального эндоскопического и наружного подходов к верхнечелюстной пазухе у детей, выявлено, что в соответствии со шкалой SNOT-20 эндоскопическая риносинусхирургия характеризовалась значительным преимуществом в улучшении симптомов в послеоперационном периоде по показателям «головная боль», «пробуждения ночью», «снижение концентрации внимания», «боль в ушах» и «эмоциональная подавленность», а также меньшими послеоперационными рубцовыми явлениями, снижением чувствительности, локальной болезненности, слезотечения и психологического дискомфорта [40].

По данным другого нашего исследования, в котором также проводилась оценка эффективности эндоскопической риносинусхирургии клиновидной пазухи при хронических сфеноидитах в детском возрасте, тоже доказана эффективность FESS. При этом статистически значимые различия ($p < 0,05$) оценок показателей SNOT-20 (GAV) до и после операции наблюдались по показателям «чихание» и «вставания по ночам» [41].

Эффективность проведения FESS и одномоментной септопластики у детей с ХРС показана всего в некоторых работах. Например, в исследовании С. Chang и соавт. включены 4484 пациента; у 80,45% проводилась только FESS (контрольная группа), в то время как 19,54% пациентов подвергались одномоментной септопластике и FESS. Частота ревизий в этих двух группах была достоверно различна (12,36% против 9,36% соответственно; $p=0,016$) Анализ показал, что пациенты контрольной группы, а также пациенты с сопутствующими диагнозами, такими как бронхиальная астма и аллергический ринит, имели более высокую частоту ревизионных вмешательств, чем пациенты основной группы; это говорит о том, что проведение одномоментных операций FESS и септопластики снижает вероятность необходимости проведения повторного оперативного лечения [37].

По данным L. Rudmik и соавт., проведение одномоментных FESS-вмешательств и септопластики улучшает носовое дыхание и расширяет возможности доступа к оперируемой пазухе для хирурга в процессе операции [42].

В недавнем проспективном исследовании Т. Smith и соавт. одномоментная септопластика проводилась вместе с FESS

в 27% случаев ХРС, рефрактерного к консервативной терапии. В этом исследовании показанием к проведению септопластики одномоментно с FESS было наличие девиации перегородки, которое ограничивало хирургический доступ к среднему носовому ходу и/или вызывало у пациента обструкцию носового дыхания. В таких случаях отсутствие коррекции искривления носовой перегородки может снизить интраоперационную эндоскопическую визуализацию, а также привести к сохранению обструкции носа после хирургического вмешательства [43].

По данным нашего ретроспективного исследования проведен анализ 370 историй болезни и выявлен большой процент одномоментных вмешательств в полости носа. Прооперированы 375 больных с искривлением носовой перегородки в сочетании с патологическим состоянием верхнечелюстных пазух, из них 252 пациентам выполнены септопластика и одномоментное вскрытие максиллярного синуса. Наибольшую долю составила комбинация в объеме искривления перегородки носа с хроническим полипозным риносинуситом и кистами верхнечелюстных пазух. Септум-операция при вмешательствах на ОНП улучшает визуализацию и манипуляции в области соустьев пазух, а также влияет на течение и прогноз ХРС, так как улучшение аэродинамики полости носа позволяет доставлять топические препараты в область соустьев пазух [44].

В обзорной статье С. Cingi и соавт. рассмотрено 7 исследований, посвященных результатам FESS и одномоментным операциям в детском возрасте. Только в одном исследовании имелось место указание на нарушение пропорции носа в отдаленном периоде после проведенной операции на структурах носа [45]. Симультианная аденотомия, септопластика и нижняя вазотомия одновременно с FESS, по результатам других авторов, также не оказали существенного влияния на частоту рецидивов и показатели повторной госпитализации [46].

В одной из работ R. Aroog и соавт. исследовали функцию мукоцилиарного транспорта после FESS у пациентов с ХРС и искривлением носовой перегородки. FESS в комбинации с септопластикой у большинства пациентов улучшила функцию мукоцилиарного транспорта уже через 6 нед [47].

Подводя итог сказанному, хочется отметить, что сведений об эффективности и безопасности проведения одномоментной септум-операции и FESS в детском возрасте по данным литературы недостаточно. В основном работы авторов содержат доказательство эффективности тех или иных этапов вмешательства. В литературе не найдены исследования, направленные на прямые сравнения многоэтапных и одномоментных методик риносинусохирургии и септопластики у детей.

В то же время одномоментное хирургическое лечение ОНП и искривления носовой перегородки с применением методов функциональной эндоскопической риносинусохирургии у детей представляется нам перспективным методом лечения.

Такое оперативное лечение требует от хирурга владения всеми практическими навыками, хорошего оснащение ЛОР-стационара педиатрическим инструментарием, возможности применения современного анестезиологического пособия, правильного определения объема и разработки алгоритма проведения хирургического вмешательства, а также тщательного ведения ребенка в предоперационном и послеоперационном периодах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Лопатин А.С. Реконструктивная хирургия деформаций перегородки носа. *Российская ринология* (Приложение). 1994; 1: 3–31 [Lopatin AS. Rekonstruktivnaya khirurgiya deformatsii peregorodki nosa. *Rossiiskaya rinologiya* (prilozhenie). 1994; 1: 3–31 (in Russian)].
2. Aaronson NL, Vining EM. Correction of the deviated septum: From ancient Egypt to the endoscopic era. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4 (11): 931–6. DOI: 10.1002/alr.21371
3. Fettman N, Sanford T, Sindwani R. Surgical management of the deviated septum: Techniques in septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009; 42: 241–52. DOI: 10.1016/j.otc.2009.01.005
4. Meloni F, Bozzo C, De Filippis C. The evolution of the techniques used to correct nasal septum function. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1996; 16: 180–8.
5. Most SP, Rudy SF. Septoplasty: Basic and advanced techniques. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2017; 25: 161–9. DOI: 10.1016/j.fsc.2016.12.002
6. Hinderer KH. History of septoplasty. In: *Fundamentals of Anatomy and Surgery of the Nose*. Aesculapius Publishing Co., 1971; p. 1.
7. Fettman N, Sanford T, Sindwani R. Surgical management of the deviated septum: Techniques in septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009; 42: 241–52. DOI: 10.1016/j.otc.2009.01.005
8. Pastorek NJ, Becker DG. Treating the caudal septal deflection. *Arch Facial Plast Surg*. 2000; 2: 217–20. DOI: 10.1001/archfaci.2.3.217
9. Lee JW, Baker SR. Correction of caudal septal deviation and deformity using nasal septal bone grafts. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013; 15 (2): 96–100. DOI: 10.1001/2013.jamafacial.73
10. Fomon S, Syracuse VR, Bolotow N, Pullen M. Plastic repair of the deflected nasal septum. *Arch Otolaryngol*. 1946; 44: 141–56.
11. Lawson W, Westreich R. Correction of caudal deflections of the nasal septum with a modified Goldman septoplasty technique: How we do it. *Ear Nose Throat J*. 2007; 86: 617–20.
12. Cottle MH, Loring RM. Surgery of the nasal septum; new operative procedures and indications. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1948; 57: 705–13.
13. Cottle MH, Loring RM, Fischer GG, Gaynon IE. The maxilla-premaxilla approach to extensive nasal septum surgery. *AMA Arch Otolaryngol*. 1958; 68: 301–13.
14. Gubisch W. Extracorporeal septoplasty for the markedly deviated septum. *Arch Facial Plast Surg*. 2005; 7 (4): 218–26. DOI: 10.1001/archfaci.7.4.218
15. Trigilia JM, Cannoni M, Peech A. Septorhinoplasty in children: Benefits of the external approach. *J Otolaryngol*. 1990; 19 (4): 274–8.
16. Vetter U, Pirsig W, Helbing G, et al. Patterns of growth in human septal cartilage: a review of new approaches. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1984; 7 (1): 63–74.
17. Van der Heijden P, Korsten-Meijer AG, van der Laan BF, et al. Nasal growth and maturation age in adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134 (12): 1288–93. DOI: 10.1001/archoto.2008.501
18. Bejar I, Farkas LG, Messner AH, Crysdale WS. Nasal growth after external septoplasty in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 122: 816–21. DOI: 10.1001/archoto.1996.01890200080002
19. Christopher JJ, Gross CW. Pediatric septoplasty. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009; 42 (9): 287–94.
20. Kulkarni SV, Kulkarni VP, Borse K, et al. Endoscopic septoplasty: A retrospective analysis of 415 cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 67 (3): 248–54. DOI: 10.1007/s12070-015-0880-1
21. Bothra R, Mathur NN. Comparative evaluation of conventional versus endoscopic septoplasty for limited septal deviation and spur. *J Laryngol Otol*. 2009; 123 (7): 737–41. DOI: 10.1017/S0022215108004192
22. Юнусов А.С., Дайхес Н.А., Рыбалкин С.В. Реконструктивная ринохирургия детского возраста. М.: Трида Лтд, 2016 [Yunusov AS, Daikhes NA, Rybalkin SV. Pediatric Reconstructive Rhinosurgery. Moscow: Triada Ltd, 2016 (in Russian)].
23. Русецкий Ю.Ю., Спиранская О.А., Махамбетова Э.А., Сергеева Н.В. Эндоскопическая септопластика и перспективы ее применения у детей (обзор литературы). *Российская ринология*. 2019; 27 (3): 134–40 [Rusetskii Yuliy, Spiranskaya OA, Makhambetova EA, Sergeeva NV. Endoscopic septoplasty and prospects for its use in children (literature review). *Russian Rhinology*. 2019; 27 (3): 134–40 (in Russian)]. DOI: 10.17116/rosrino201927031134
24. Calvo-Henriquez C, Neves JC, Arancibia-Tagle D, et al. Does pediatric septoplasty compromise mid-facial growth? A systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (6): 1565–74. DOI: 10.1007/s00405-020-05919-725
25. Gulati SP, Wadhera R, Ahuja N, et al. Comparative evaluation of endoscopic with conventional septoplasty. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 61 (1): 27–9. DOI: 10.1007/s12070-009-0029-1
26. Giles WC, Gross CW, Abram AC, et al. Endoscopic septoplasty. *Laryngoscope*. 1994; 104 (12): 1507–9. DOI: 10.1288/00005537-199412000-00015
27. Hwang PH, McLaughlin RB, Lanza DC, Kenedy DW. Endoscopic septoplasty: indications, technique, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; 120 (5): 678–82. DOI: 10.1053/hn.1999.v120.a93047
28. Nawaiseh S, Al-Khtout N. Endoscopic septoplasty: retrospective analysis of 60 cases. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60 (10): 796–8.
29. Карпищенко С.А., Александров А.Н., Шахназаров А.Э., и др. Функциональное состояние полости носа после эндоскопической септопластики. *Российская оториноларингология*. 2020; 3 (106): 16–21 [Karpishchenko SA, Aleksandrov AN, Shakhnazarov AE, et al. Funktsional'noe sostoyaniye polosti nosa posle ehndoskopicheskoi septoplastiki. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020; 3 (106): 16–21 (in Russian)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2020-3-16-21
30. Anderson K, Ritchie K, Chorney JM, et al. The impact of septoplasty on health-related quality of life in paediatric patients. *Clin Otolaryngol*. 2016; 41 (2): 144–8. DOI: 10.1111/coa.12485
31. Shukla RH, Nemade SV, Shinde KJ. Comparison of visual analogue scale (VAS) and the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) score in evaluation of post septoplasty patients. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 6 (1): 53–8. DOI: 10.1016/j.wjorl.2019.06.002

32. Баясинская Г.Л., Эдгем С.Р. Опыт лечения острых риносинуситов у детей топическими препаратами. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; 33: 98–103 [Baliasinskaia GL, Edgem SR. Opyt lecheniia ostrykh rinosinitov u detei topicheskimi preparatami. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2011; 33: 98–103 (in Russian)].
33. Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002 [Piskunov SZ. Clinical Rhinology. Moscow: Miklosh, 2002 (in Russian)].
34. Subarić M, Mladina R. Nasal septum deformities in children and adolescents: a cross sectional study of children from Zagreb, Croatia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2002; 63 (1): 41–8. DOI: 10.1016/s0165-5876(01)00646-2
35. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126 (6): 628–34. DOI: 10.1067/mhn.2002.125607
36. Fetta M, Tsilis NS, Segas JV, et al Functional endoscopic sinus surgery improves the quality of life in children suffering from chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017; 100: 145–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.06.007
37. Chang CC, Tai CJ, Ng TY, et al. Can FESS combined with submucosal resection (SMR)/septoplasty reduce revision rate? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 151 (4): 700–5. DOI: 10.1177/0194599814543778
38. Bayiz U, Dursun E, Islam A, et al. Is septoplasty alone adequate for the treatment of chronic rhinosinusitis with septal deviation? *Am J Rhinol*. 2005; 19: 612–6.
39. Алексеенко С.И. Эффективность и безопасность эндоскопической риносинусхирургии при хронических риносинуситах в детском возрасте. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria*. 2019; 25 (4): 4–14 [Alekseenko SI. The effectiveness and safety of FESS in chronic rhinosinusitis in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria*. 2019; 25 (4): 4–14 (in Russian)]. DOI: 10.33848/fofiorl23103825-2019-25-4-4-14
40. Alekseenko S, Karpishchenko S. Comparison of the efficiency and safety of endonasal and open rhinosurgery in children. *Laryngoscope*. 2020; 130 (4): 1056–63. DOI: 10.1002/lary.28145
41. Алексеенко С.И., Карпищенко С.А., Станчева О.А., и др. Эффективность эндоскопической риносинусхирургии при изолированных сфеноидитах у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria*. 2019; 25 (1): 4–14 [Alekseenko S, Karpishchenko S, Stancheva O, et al. The effectiveness of endoscopic sinus surgery in case of isolated sphenoid sinusitis in children. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria*. 2019; 25 (1): 4–14 (in Russian)].
42. Rudmik L, Mace J, Ferguson BJ, Smith TL. Concurrent Septoplasty During Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: Does It Confound Outcomes Assessment? *Laryngoscope*. 2011; 121: 2679–83. DOI: 10.1002/lary.22361
43. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142 (1): 55–63. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.10.009
44. Карпищенко С.А., Александров А.Н., Баранская С.В., Фаталиева А.Ф. Коррекция перегородки носа при вмешательствах на верхнечелюстной пазухе. *Российская оториноларингология*. 2018; 2 (93): 44–7 [Karpishchenko SA, Aleksandrov AN, Baranskaya SV, Fatalieva AF. Korrektsiya peregorodki nosa pri vmeshatel'stvakh na verkhnechelyustnoi pazukhe. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2018; 2 (93): 44–7 (in Russian)]. DOI: 10.18692/1810-4800-2018-2-48-52
45. Cingi C, Muluk NB, Ulusoy S, et al. Septoplasty in children. *Am J Rhinol Allergy*. 2016; 30: 42–7. DOI: 10.2500/ajra.2016.30.4289
46. McKeon M, Medina G, Kawai K, et al. Readmissions Following Ambulatory Pediatric Endoscopic Sinus Surgery. *Laryngoscope*. 2019; 129 (12): 2681–6. DOI: 10.1002/lary.27898
47. Aroor R, Sunu Ali Z, Somayaji KSG. Do Nasal Surgeries Affect Mucociliary Clearance? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 69 (1): 24–8. DOI: 10.1007/s12070-016-1016-y

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Тактика ведения пациентов с первично выявленным новообразованием носоглотки. Клинические случаи

О.Е. Верещагина¹, С.А. Карпищенко^{✉1}, Д.А. Алексеева², О.А. Станчева^{1,3}, Ю.А. Роднева¹, К.А. Халилова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В носоглотке взрослого человека в 5% случаев встречаются новообразования доброкачественного или злокачественного характера. Клиническими проявлениями патологии служат стойкая дисфункция слуховых труб, гнусавость и постназальный синдром. Эндоскопия носоглотки, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются основными диагностическими критериями выявления поражений этой зоны. Тактика лечения зависит от степени дисплазии патологического процесса и варьирует от эндоскопической одномоментной резекции до химиолучевого лечения. На примере двух клинических случаев мы рассмотрим тактику ведения пациентов с новообразованием носоглотки.

Ключевые слова: новообразования, носоглотка, эндоскопия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Верещагина О.Е., Карпищенко С.А., Алексеева Д.А., Станчева О.А., Роднева Ю.А., Халилова К.А. Тактика ведения пациентов с первично выявленным новообразованием носоглотки. Клинические случаи. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 231–235. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200584

CASE REPORT

Tactics of managing patients with primarily detected nasopharyngeal neoplasm. Case reports

Olga E. Vereshchagina¹, Sergey A. Karpishchenko^{✉1}, Diana A. Alekseeva², Olga A. Stancheva^{1,3}, Yuliia A. Rodneva¹, Karima A. Khalilova¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Abstract

In 5% of cases in the nasopharynx of an adult can be found a neoplasm with benign or malignant nature. Clinical manifestations of such pathology are next: persistent dysfunction of the auditory tubes, nasalness and postnasal drip syndrome. Endoscopy of the nasopharynx, computed tomography of the sinuses and magnetic resonance imaging of the head are the main diagnostic criteria for detecting neoplasms in this area. The tactics of treatment depends on the dysplasia type of the pathological process and varies from endoscopic one-stage resection to chemoradiation treatment. Using the example of two clinical cases, we will consider an algorithm for diagnosis and treatment the patients.

Keywords: neoplasms, nasopharynx, endoscopy, computed tomography, magnetic resonance imaging

For citation: Vereshchagina OE, Karpishchenko SA, Alekseeva DA, Stancheva OA, Rodneva YuA, Khalilova KA. Tactics of managing patients with primarily detected nasopharyngeal neoplasm. Case reports. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 231–235. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200584

Введение

Носоглотка представляет собой задний отдел полости носа, переходящий непосредственно в среднюю часть глотки. Количество новообразований, обнаруживаемых в

указанной пограничной области, имеет тенденцию к увеличению в течение последних 10 лет. Ключевым фактором стало развитие и распространение эндоскопического и радиологического обследования пациентов. По данным

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Карпищенко Сергей Анатольевич** – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Верещагина Ольга Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой, зав. оториноларингологическим отделением ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: wereschagina@yandex.ru

Алексеева Диана Анатольевна – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением хирургических методов лечения СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: Lxvdiana@gmail.com

Станчева Ольга Андреевна – врач-оториноларинголог ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», мл. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: olga.stancheva@yandex.ru

Роднева Юлия Андреевна – врач-оториноларинголог ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: rodneva.ent@gmail.com

Халилова Карима Абдилазизовна – клинический ординатор каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: hal.karima95@gmail.com

✉ **Sergey A. Karpishchenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Olga E. Vereshchagina – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: wereschagina@yandex.ru

Diana A. Alekseeva – City Clinical Oncological Dispensary. E-mail: Lxvdiana@gmail.com

Olga A. Stancheva – otorhinolaryngologist, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: olga.stancheva@yandex.ru

Yuliia A. Rodneva – otorhinolaryngologist, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: rodneva.ent@gmail.com

Karima A. Khalilova – Clinical Resident, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: hal.karima95@gmail.com

Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2014 г., распространенность патологии носоглотки у мужчин в 5,4 раза выше, чем у женщин, и сопровождается более высоким риском малигнизации патологического процесса у пациентов после 40 лет [1].

Клинические проявления патологии носоглотки обусловлены особенностями ее анатомии и напрямую связаны с локализацией опухоли, ее размерами и клеточной структурой [2]. Доброкачественный характер опухоли проявляется переходящей дисфункцией слуховых труб; постназальным синдромом; постепенным нарушением резонаторной функции носоглотки, что приводит к нарастанию гнусавости и храпу. Повышенную настороженность у врача должны вызвать следующие симптомы: односторонняя дисфункция евстахиевой трубы, хроническое воспаление среднего уха, снижение слуха на одно ухо, затруднение носового дыхания и носовые кровотечения, особенно на стороне пораженного уха, головная боль, гнусавость, боль в проекции носоглотки. Именно такая клиническая картина характеризует злокачественное течение заболевания. Однако на первых этапах развития патологического процесса в носоглотке, основываясь исключительно на клинических проявлениях болезни, сложно провести дифференциальную диагностику между доброкачественным или злокачественным характером роста.

По Международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, N 19) [3] выделяются следующие группы доброкачественных опухолей полости носа, околоносовых пазух и носоглотки:

1. Доброкачественные эпителиальные опухоли: папиллома; переходно-клеточная папиллома (цилиндроклеточная папиллома, папиллома из респираторного эпителия):
 - a) инвертированная;
 - b) экзофитная; аденома; онкоцитомы (оксифильная аденома); плеоморфная аденома (смешанная опухоль).
2. Опухоли мягких тканей: гемангиома, гемангиоперитомы, лимфангиома, нейрофиброма, неврилеммома (шваннома), миксома, фиброксантома, юношеская ангиофиброма.
3. Опухоли кости и хряща: хондрома, остеома, оссифицирующая фиброма.
4. Смешанные опухоли: тератома, менингиома, меланотическая нейроэктодермальная опухоль (меланотическая прогнота) и др. (глиома, краниофарингиома).
5. Опухолеподобные поражения: фиброзно-отечный полип, киста Торнвальда, псевдоэпителиоматозная гиперплазия, гипертрофия носоглоточной миндалины.

Группы злокачественных образований носоглотки (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2010 г.):

1. Злокачественные эпителиальные опухоли: рак носоглотки (плоскоклеточный рак, крупноклеточный, неороговевающий; плоскоклеточный рак, ороговевающий; недифференцированный рак), аденокарцинома, цилиндромы.
2. Опухоли мягких тканей: фибросаркома, рабдомиосаркома, нейрофибросаркома и др.
3. Опухоли лимфоидной ткани: лимфосаркома и др.

Затруднение диагностики также связано с возможностью длительного бессимптомного течения заболевания или маскирует другие патологические состояния, которые, в свою очередь, являясь следствием наличия новообразования в носоглотке: евстахеит, средний экссудативный отит, мезотимпанит, аллергический ринит, синусит, синдром обструктивного апноэ сна, носовое кровотечение, хронический фаринголарингит, затруднение носового дыхания вследствие искривления носовой перегородки, острый бронхит.

При любых случаях подозрения на наличие образования в носоглотке необходимо соблюдать последовательность диагностических манипуляций, первой из которых является эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки. Доказано, что чувствительность, специфичность и точность для назальной эндоскопии при подозрении на злокачественный

процесс составляют соответственно 90, 93 и 92% [4]. Представленные результаты диагностической точности повышаются при использовании назальных эндоскопов с функцией узкоспектральной визуализации (NBI), которые позволяют оценить внешний вид сосудов подслизистого слоя [5]. Используемый в данном случае голубой спектр отчетливо визуализирует характер извитости сосудов и степень васкуляризации исследуемой зоны, что является косвенным признаком характера патологического процесса. В свете ограниченной доступности подобного высокотехнологического метода обследования огромное значение имеют и другие методы исследования. Протокол рутинного проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы включает анализ T1-взвешенных изображений для обнаружения поражения основания черепа и наличия жировых включений (по крайней мере в аксиальной и сагиттальной плоскости) [6]. T2-взвешенная последовательность в аксиальной плоскости используется для дополнительной оценки раннего распространения опухоли, инвазии в основание черепа, выпота в среднем ухе и обнаружения пораженных шейных лимфатических узлов [7]. Осевые и коронарные T1-взвешенные изображения с контрастным усилением (с функцией подавления жира) используются для определения стадийности опухоли, включая периневральное распространение и внутричерепное распространение процесса [8]. Другие известные методы визуализации при МРТ головы включают диффузионно-взвешенную функцию для дифференциальной диагностики с лимфомой [9, 10]. Компьютерная томография (КТ) носоглотки в режиме «костного окна» – исследование костных структур, их контуров и целостности. Томограмма в режиме «мягкотканого окна» с контрастным усилением позволяет оценить плотность образования, наличие капсулы образования и его способность копировать контрастный препарат. По отдельности КТ и МРТ дают богатую информацию для установления диагноза, но выполненные вместе КТ и МРТ дополняют друг друга [10, 11]. Например, в случае ангиофибромы при КТ опухоль накапливает контрастное средство, а на МРТ может наблюдаться феномен выпадения сигнала кровотока, связанный с наличием в опухоли расширенных сосудов.

Своевременно выполненный комплекс обследований пациента с подозрением на патологию носоглотки позволяет установить диагноз на ранних сроках и, в ряде случаев, не требует проведения биопсии. Если же без гистологического обследования дифференциальная диагностика затруднена, необходимо выполнить его в максимально ранние сроки [12]. Исходя из степени дифференцировки опухоли, пациенту может потребоваться установление стадийности процесса согласно Международной классификации злокачественных новообразований TNM. Для этого обязательно проведение ультразвукового исследования (УЗИ) лимфатических узлов шеи, УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенографии грудной клетки. При подозрении на онкологический процесс к перечисленному диагностическому поиску добавляется количественное исследование или определение антител классов M, G (иммуноглобулины M, G) к вирусу Эпштейна–Барр в крови методом полимеразной цепной реакции [13]. Установлено сочетание внешних неблагоприятных факторов среды (химические канцерогены) и высоких титров антител к вирусу Эпштейна–Барр у пациентов с карциномой носоглотки [14]. В некоторых случаях после получения результатов гистологического исследования проводятся дополнительные исследования в виде позитронно-эмиссионной томографии/КТ и иммуногистохимии (например, при подозрении на лимфому).

Лечение патологического процесса в носоглотке необходимо начинать еще на этапах проведения клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Следует исключить любые хронические процессы, вызывающие вторичное поражение носоглотки: гастроэзофагеальную

рефлюксную болезнь, хронический риносинусит с назальными полипами и без, хронический бактериальный ринит.

В случае подтверждения доброкачественного процесса в носоглотке хирург вправе использовать весь спектр имеющихся хирургических методик по удалению гипертрофированной носоглоточной миндалины, начиная от лазерной интерстициальной термотерапии (ЛИТТ), вплоть до удаления ткани при помощи шейверной установки [15]. При установлении онкологической природы болезни следующие этапы лечения проводятся в онкологическом центре.

Рассмотрим два клинических случая пациентов с новообразованиями носоглотки с целью анализа тактики ведения пациента.

Клинический случай 1

Пациент В. 19 лет поступил на оториноларингологическое отделение ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» с жалобами на головную боль, гнусавость, затруднение носового дыхания, постназальный синдром. При эндоскопическом осмотре полости носа и носоглотки выявлено мягкотканое образование с неровной поверхностью, без гиперемии и признаков воспалительной реакции со стороны окружающих тканей, обтурирующее просвет хоан симметрично на 2/3 объема (рис. 1).

Пациенту была выполнена конусно-лучевая компьютерная томография околоносовых пазух. Заключение: КТ-признаки гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки, нельзя исключить неопластический процесс в носоглотке. Сопутствующие изменения: пристеночно-гиперпластические изменения слизистой оболочки в верхнечелюстных пазухах с двух сторон и правой клиновидной пазухи без экссудативного компонента в синусах (рис. 2).

Отмечается локальное пристеночное утолщение слизистой оболочки до 7,4 мм в проекции латеральных отделов правой клиновидной пазухи без признаков наличия жидкостного компонента содержимого в просвете синуса. Пневматизация остальных околоносовых пазух не нарушена. Носоглотка: асимметрия свода носоглотки справа за счет мягкотканого гомогенного с волнистым наружным контуром затемнения – гипертрофия лимфоидной ткани (?), NEO (?).

Ямки Розенмюллера и глоточные устья слуховых труб дифференцируются с двух сторон. Ямки Розенмюллера: асимметрия справа за счет мягкотканого гомогенного компонента в своде носоглотки. Устья слуховых труб расположены симметрично.

Согласно диагностическому алгоритму, пациент прошел обследования в размере рентгенографии органов грудной клетки (без патологических изменений), УЗИ мягких тканей шеи и регионарных лимфатических узлов (без патологических изменений).

Учитывая практически одинаковую значимость МРТ головы и эндоскопической биопсии в процессе установления диагноза и отсутствия костно-деструктивных и инвазивных явлений образования по данным КТ, было принято решение о проведении эндоскопической биопсии образования. Заключение: фрагменты фиброзно-отечного полипа слизистой оболочки, покрытого реснитчатым эпителием, с фокусами хронического воспаления. Лимфоидная ткань не обнаружена.

Весь массив патологической ткани в носоглотке был удален посредством ЛИТТ с хорошим клиническим результатом.

Клинический случай 2

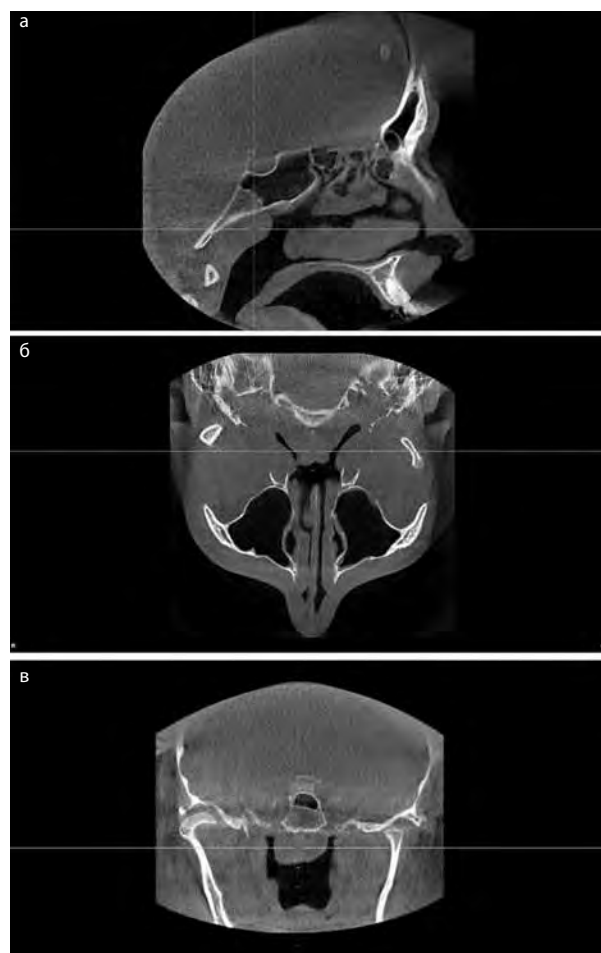
Пациентка П. 55 лет обратилась в оториноларингологическое отделение ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» с жалобами на головные боли, заложенность правого уха, снижение слуха правого уха, затруднение носового дыхания справа, постназальный синдром. Из анамнеза известно, что указанные жалобы беспокоят в течение

Рис. 1. Эндоскопическое изображение носоглотки.



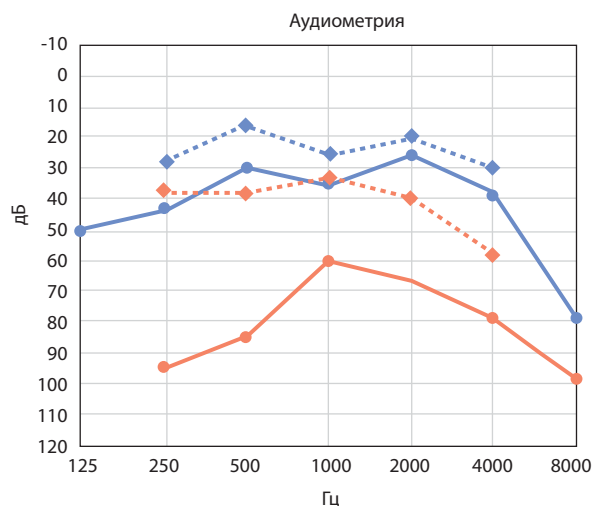
*Обозначено новообразование бугристой поверхности, заполняющее просвет носоглотки и блокирующее хоаны симметрично справа и слева.

Рис. 2. Конусно-лучевая КТ околоносовых пазух: а – в сагитальной; б – аксиальной; в – коронарной проекции.



года, обращения за медицинской помощью не было, лечения не получала. В связи с резким ухудшением жалоб за последний месяц была госпитализирована в оториноларингологическое отделение.

При передней риноскопии определялось мягкотканое образование с ровными округлыми контурами в правой половине полости носа, полностью обтурирующее просвет хоаны.

Рис. 3. Тональная пороговая аудиометрия.**Рис. 4. Эндоскопическая картина полости носа и носоглотки ригидным эндоскопом 0°.**

При отоскопии обнаружены явления правостороннего экссудативного отита.

В процессе проведенного обследования изменений показателей в клиническом анализе крови обнаружено не было; тональная пороговая аудиометрия (рис. 3) выявила снижение слуха на правое ухо по типу нарушения звукопроводения (кондуктивная тугоухость).

При эндоскопическом осмотре полости носа и носоглотки ригидным эндоскопом 0° в правой половине полости носа обнаружено округлое мягкотканое образование, обтурирующее просвет хоаны, пролабирующее в просвет носоглотки (рис. 4). Также отмечалось стекание гнойного отделяемого из сфеноидального кармана справа. Образование слабо подвижное при пальпации аттиковым зондом. Полость носа слева интактна.

С целью исключения острого гнойного воспалительного процесса в околоносовых пазухах носа и диагностики новообразования носоглотки было принято решение о выполнении КТ головы и шеи с одномоментным контрастированием. Заключение: образование размерами ~4,0×6,1×6,5 см, деформирующее просвет носоглотки, с неровными контурами, с распространением в полость правой клиновидной пазухи, в просвет полости носа. Жидкость в просвете правой клиновидной пазухи на фоне образования. Тотальное

Рис. 5. Конусно-лучевая КТ головы и шеи с контрастированием: а – в сагиттальной проекции в зоне перекрестия определяется образование, выполняющее просвет носоглотки; субтотальное затенение клиновидной пазухи; пролабирование в просвет глотки; б – в коронарной проекции определяется в зоне перекрестия образование в правой половине носоглотки с нормальным просветом в носоглотке слева.**Рис. 6. МРТ головы и шеи с одномоментным контрастированием.**

затенение ячеек сосцевидного отростка, барабанной полости справа (рис. 5).

Предварительный диагноз: лимфома носоглотки.

Учитывая высокую степень чувствительности и специфичности МРТ головы с контрастированием при проведении дифференциальной диагностики злокачественных новообразований, пациентке было выполнено указанное исследование.

Заключение: более вероятно онкологическое образование. Сопутствующая патология: правосторонний средний отит, сфеноидит (см. рис. 4).

Определяется бугристое образование с обширным распространением в парафарингеальное пространство, в каротидное пространство справа, в полость носа, а также ретрофарингеально в область ската черепа и в полость правой основной пазухи с отчетливыми признаками остеонекроза нижней стенки правой основной пазухи и передней замыкающей пластинки ската. Просвет носоглотки резко сужен, дифференцируется фрагментарно.

Придерживаясь протокола обследования онкологических пациентов, следующим этапом было выполнено УЗИ мягких тканей шеи, показавшее лимфаденопатию шеи, без очаговых изменений.

Согласно данным рентгенографии органов грудной клетки, изменения соответствовали возрасту пациентки, что также подтвердилось и при проведении УЗИ брюшной полости.

Эндоскопическая биопсия новообразования была выполнена сразу, после получения результатов КТ и МРТ головы, чтобы исключить интракраниальный характер роста образования. Гистологическое исследование с иммуногистохимической реакцией позволило уточнить характер патологического процесса: в исследованном материале морфологическая картина в большей степени укладывается в диагноз лимфоэпителиального рака носоглотки.

Пациентка была направлена на консультацию в онкологический стационар (СПб ГБУЗ ГКОД), где был установлен окончательный диагноз: опухоль Шминке.

На протяжении всего диагностического обследования пациентка получала системную антибактериальную терапию; для предупреждения развития адгезивных изменений среднего уха был выполнен парацентез барабанной перепонки с последующим проведением шунтирования.

Опухоль Шминке, или лимфоэпителиома, представляет собой карциному носоглотки, состоящую из недифференцированных крупных клеток, смешанных с лимфатическими клетками. Таким образом, дифференциальный диагноз между лимфоэпителиомой и злокачественной лимфомой затруднен. Опухоль характеризуется быстрым инфильтративным ростом и распространением в околоносовые пазухи, полость орбиты, основание черепа, а также метастазированием в регионарные лимфатические узлы. В структуре злокачественных новообразований опухоль Шминке составляет 3% [16].

Заключение

Новообразования носоглотки встречаются редко, являются трудно диагностируемыми из-за длительного бессимптомного течения или проявления неспецифическими признаками, что маскирует их под воспалительные заболевания. Необходимо сохранять онкологическую настороженность в случаях длительно протекающих воспалительных заболеваний носоглотки, трудно поддающихся лечению, особенно при наличии «нетипичной» картины протекания заболевания. КТ и МРТ околоносовых пазух и носоглотки на этапе до проведения гистологической верификации позволяют установить предварительный диагноз

заболевания. Четкий диагностический алгоритм ведения пациента с подозрением на новообразование носоглотки и комплексный подход к проблеме позволят повысить частоту выявления патологии до развития значимых осложнений, ускорить постановку диагноза, уменьшить риск диагностических ошибок, а значит, увеличат шанс пациента на благоприятный исход последующего лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2018.
2. Карпищенко С.А., Скиданова И.А. Методика лазериндуцированной интерстициальной термотерапии в хирургическом лечении заболеваний носоглотки. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011; 17 (4): 30–8 [Karpishchenko S.A., Skidanova I.A. Metodika lazerindutsirovannoi interstitsial'noi termoterapii v khirurgicheskom lechenii zabolevaniy nosoglotki. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011; 17 (4): 30–8 (in Russian)].
3. Яблонский С.В. Доброкачественные опухоли полости носа, околоносовых пазух, и носоглотки в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии*. 1999; 1: 58–62 [Iablonskii S.V. Dobrokachestvennye opukholi polosti nosa, okolonosovykh pazukh, i nosoglotki v detskom vozraste. *Vestnik otorinolaringologii*. 1999; 1: 58–62 (in Russian)].
4. King AD, Vlantis AC, Bhatia KSS, et al. Primary nasopharyngeal carcinoma: diagnostic accuracy of MR imaging versus that of endoscopy and endoscopic biopsy. *Radiology*. 2011; 258 (2): 531–7.
5. Wang WH, Lin Y-C, Lee K-F, et al. Nasopharyngeal carcinoma detected by narrow-band imaging endoscopy. *Oral Oncol*. 2011; 47 (8): 736–41.
6. Glastonbury CM. Nasopharyngeal carcinoma: the role of magnetic resonance imaging in diagnosis, staging, treatment, and follow-up. *Top Magn Reson Imaging*. 2007; 18 (4): 225–35.
7. Razek AAKA, King A. MRI and CT of nasopharyngeal carcinoma. *Am J Roentgenol*. 2012; 198 (1): 11–8.
8. Ng SH, Chan S-C, Yen T-C, et al. Pretreatment evaluation of distant-site status in patients with nasopharyngeal carcinoma: accuracy of whole-body MRI at 3-Tesla and FDG-PET-CT. *Eur Radiol*. 2009; 19 (12): 2965.
9. Fong D, Bhatia KSS, Yeung D, King AD. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma and squamous cell carcinoma at the primary site. *Oral Oncol*. 2010; 46 (8): 603–6.
10. Hyare H, Wisco JJ, Alusi G, et al. The anatomy of nasopharyngeal carcinoma spread through the pharyngobasilar fascia to the trigeminal mandibular nerve on 1.5 T MRI. *Surg Radiol Anat*. 2010; 32 (10): 937–44.
11. Дюннебир Э.А. Лучевая диагностика. 2019; с. 202, 302–3 [Dunnebir EA. Radiation diagnostics. 2019; p. 202, 302–3 (in Russian)].
12. Карпищенко С.А., Скиданова И.А. Возможности ЛИТТ в хирургическом лечении аденоидов у взрослых. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011; 17 (2): 35–41 [Karpishchenko S.A., Skidanova I.A. Metodika lazerindutsirovannoi interstitsial'noi termoterapii v khirurgicheskom lechenii zabolevaniy nosoglotki. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2011; 17 (4): 30–8 (in Russian)].
13. Chan KCA, Woo JKS, King A, et al. Analysis of plasma Epstein-Barr virus DNA to screen for nasopharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377 (6): 513–22.
14. Fan C, Tang Y, Wang J, et al. The emerging role of Epstein-Barr virus encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer*. 2018; 9 (16): 2852.
15. Карпищенко С.А., Чербило В.Ю., Шумилова Н.А., и др. Особенности диагностики и лечения низкодифференцированной синоназальной карциномы, клинический пример. *Голова и шея*. 2019; 2: 42–51 [Karpishchenko S.A., Cherebillo V.Yu., Shumilova N.A., et al. Osobennosti diagnostiki i lecheniya nizkodifferentsirovannoi sinonazal'noi kartsinomy, klinicheskii primer. *Head & Neck*. 2019; 2: 42–51 (in Russian)].
16. Döhnert G. Lymphoepithelioma schmincke-regaud. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1971; 352 (3): 279–84.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Скрининговый способ диагностики фаринголарингеального рефлюкса

М.А. Рябова, Н.А. Шумилова, Л.В. Георгиева[✉], А.В. Тишков

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Аннотация

Фаринголарингеальный рефлюкс (ФЛР) может вести к развитию патологии верхних дыхательных путей. Диагностировать ФЛР на основании жалоб достаточно сложно в связи с отсутствием в ряде случаев заболевания типичных проявлений рефлюкс-синдрома. Применение суточного импеданс-рН-мониторирования пищевода не всегда возможно в связи с инвазивным характером исследования и труднодоступностью метода. Цель исследования – разработка доступного неинвазивного способа диагностики ФЛР. Группу исследования составили 48 пациентов с доказанным по результатам суточной импеданс-рН-метрии ФЛР. Контрольную группу составили 20 здоровых пациентов. На основании анализа жалоб пациентов сформирован опросник «Индекс ФЛР». Оценка опросника проводилась с помощью ROC-анализа. Пациенты, набравшие по результатам заполнения опросника 5,5 балла, с вероятностью 93,2% имеют ФЛР. Таким образом, разработан способ диагностики ФЛР, включающий одновременное сопоставление ларингоскопических признаков ФЛР с наибольшей диагностической чувствительностью (гиперемия, отечность, мацерация и складчатость межчерпаловидного пространства) и результатов заполнения опросника «Индекс ФЛР», который позволяет диагностировать наличие или отсутствие у пациента ФЛР.

Ключевые слова: верхние дыхательные пути, фаринголарингеальный рефлюкс, опросник

Для цитирования: Рябова М.А., Шумилова Н.А., Георгиева Л.В., Тишков А.В. Скрининговый способ диагностики фаринголарингеального рефлюкса. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 236–239. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200646

ORIGINAL ARTICLE

Screening method for diagnosis of pharyngolaryngeal reflux

Marina A. Ryabova, Natalia A. Shumilova, Liubov V. Georgieva[✉], Artem V. Tishkov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Pharyngolaryngeal reflux (PLR) can cause the upper respiratory tract pathology. To diagnose PLR based on complaints is rather difficult, due to the absence of typical manifestations of reflux syndrome in some cases of the disease. The use of daily impedance pH monitoring of the esophagus is not always possible due to the invasiveness and unavailability of the method. The aim of the study was to develop an affordable non-invasive method for diagnosing PLR. The study group consisted of 48 patients with PLR proven by the results of impedance pH-monitoring. The control group consisted of 20 healthy patients. The "Pharyngolaryngeal reflux index" questionnaire was developed based on the analysis of patient complaints. The questionnaire was assessed using ROC analysis. Patients who scored 5.5 points according to the results of the questionnaire with a probability of 93.2% have PLR. Thus, a method for the diagnosis of PLR has been developed, including the simultaneous comparison of the laryngoscopic signs of PLR with the highest diagnostic sensitivity (hyperemia, edema, maceration of the interarytenoid mucosa) and "Pharyngolaryngeal reflux index" questionnaire results, which allows diagnosing of PLR.

Keywords: upper respiratory tract, pharyngolaryngeal reflux, questionnaire

For citation: Ryabova MA, Shumilova NA, Georgieva LV, Tishkov AV. Screening method for diagnosis of pharyngolaryngeal reflux. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 236–239. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200646

Введение

В последние время в мировой литературе увеличилось количество работ, посвященных исследованию патологии верхних дыхательных путей у пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). В контексте изучения данной проблемы многие авторы выделяют различные варианты ГЭР, такие как фаринголарингеальный рефлюкс (ФЛР) или

назофарингеальный рефлюкс [1]. Общепризнанной формой ГЭР, которая может вести к развитию патологии верхних дыхательных путей, является ФЛР [2–4]. В частности, выявлено, что ФЛР может влиять на формирование патологии гортани [2, 5] и быть одной из причин развития воспалительной патологии полости носа [1, 6–10]. Распространенность ГЭР в общей популяции составляет 8,8–33,1% [11].

Информация об авторах / Information about the authors

Рябова Марина Андреевна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: marinaryabova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6714-9454

Шумилова Наталья Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: schumilov211@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5191-9154

[✉]**Георгиева Любовь Викторовна** – аспирантка каф. оториноларингологии с клиникой, врач-оториноларинголог кабинета ранней диагностики аллергических заболеваний у женщин детородного возраста поликлиники с КДЦ клиники НКИЦ ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: lubov_pestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5307-4420

Тишков Артем Валерьевич – зав. каф. физики, математики и информатики ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: artem.tishkov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4282-8717

Marina A. Ryabova – D. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: marinaryabova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6714-9454

Natalia A. Shumilova – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: schumilov211@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5191-9154

[✉]**Liubov V. Georgieva** – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: lubov_pestakova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5307-4420

Artem V. Tishkov – head of the Department Physics, Mathematics and Computer Science, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: artem.tishkov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4282-8717

Диагностировать ФЛР на основании жалоб достаточно сложно в связи с отсутствием в ряде случаев заболевания типичных проявлений рефлюкс-синдрома, таких как изжога или отрыжка [12]. При эндоскопическом осмотре гортани возможно заподозрить наличие ФЛР [13], однако для подтверждения диагноза требуются дополнительные исследования. Эзофагогастродуоденоскопия имеет низкую чувствительность, так как изменения, вызывающие ФЛР, могут носить функциональный характер и не выявляться при проведении эндоскопии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. «Золотым стандартом» диагностики ФЛР является суточное импеданс-рН-мониторирование пищевода, однако метод дорогостоящий, труднодоступный, инвазивный и может провоцировать усиление симптомов ФЛР при выполнении исследования в разгар заболевания, в связи с чем его применение не всегда оправдано [14].

Таким образом, в настоящее время отсутствует точный неинвазивный способ, позволяющий выявить ФЛР на амбулаторном этапе. При этом отсутствие своевременного лечения ФЛР может быть причиной развития хронических воспалительных изменений верхних дыхательных путей.

Цель исследования – разработка доступного неинвазивного способа диагностики ФЛР.

Материалы и методы

Исследование проводилось на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». Группу исследования составили 48 пациентов с доказанным по результатам суточной импеданс-рН-метрии ФЛР. Контрольную группу составили 20 здоровых пациентов. Критерии не включения в контрольную группу: наличие патологии ЛОР-органов и желудочно-кишечного тракта, наличие вредных привычек (курение, употребление алкоголя). Исследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза, стандартный оториноларингологический осмотр, видеофибrolарингоскопию. При видеофибrolарингоскопии оценивали состояние гортаноглотки с целью выявления эндоскопических признаков заброса содержимого желудка в гортаноглотку, таких как застойная отечность и гиперемия задней стенки глотки, гиперемия и пастозность в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства, утолщение слизистой оболочки межчерпаловидной области, мацерация и складчатость слизистой оболочки межчерпаловидного пространства, мацерация в задней трети слизистой оболочки голосовых складок, пахидермия [15].

При описании результатов исследования использовались параметрические методы статистики, результаты полученных данных представлены в следующем виде: среднее – М (квадратичное отклонение – σ). Для сравнения двух независимых групп использовался t-тест Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Оценка разработанного опросника проводилась с помощью ROC-анализа.

Результаты

Средний возраст в группе исследования составил 49,5 ($\pm 1,8$) года, в контрольной группе – 40,3 ($\pm 2,3$) года ($p > 0,05$). В группе исследования преобладали пациенты женского пола (60,4% женщин и 39,6% мужчин). Пациенты группы исследования в основном предъявляли жалобы на першение и кашель (41 из 48 пациентов; 85,4% случаев), осиплость (32 из 48; 66,7% случаев), стекание слизи по задней стенке глотки (30 из 48; 62,5% случаев), ощущение кома в горле (26 из 48; 54,2% случаев). При этом жалобы на изжогу и отрыжку (реургитацию) предъявляли только 25 из 48 (52,1%) и 21 из 48 (43,7%) пациентов соответственно; привкус кислого во рту отмечали 25 из 48 (52,1%) пациентов, дисфагия наблюдалась в 7 из 48 (14,6%) случаев, боль за грудиной – в

Рис. 1. Опросник «Индекс ФЛР».

Как часто вы испытывали нижеперечисленные жалобы за предшествующую неделю	Выберите наиболее подходящий вариант			
	нет	1 день	2–3 дня	4 и более дней
1. Першение в горле	0	1	2	3
2. Стеkanie слизи по задней стенке глотки	0	1	2	3
3. Ком в горле/желание «прочистить горло»	0	1	2	3
4. Дискомфорт в глотке при глотании	0	1	2	3
5. Кашель	0	1	2	3
6. Осиплость	0	1	2	3
7. Привкус кислого во рту	0	1	2	3
8. Изжога/отрыжка	0	1	2	3
9. Как часто вы ложитесь после еды	0	1	2	3

4 из 48 (8,3%) случаев. Таким образом, на основании анализа жалоб пациентов выявлено, что в 1/2 случаев в группе исследования отсутствовали пищеводные проявления рефлюкс-синдрома, в связи с чем диагностика ФЛР, основанная только на жалобах пациента, не представляется возможной.

При эндоскопическом осмотре гортани в группе исследования гиперемия межчерпаловидного пространства наблюдалась во всех (100%) случаях, пастозность межчерпаловидного пространства – в 47 из 48 (97,9%) случаев, мацерация и складчатость межчерпаловидного пространства – в 43 из 48 (89,6%), воспалительные изменения голосовых складок – в 16 из 48 (33,3%), новообразования голосовых складок (полип, гранулема) – в 3 из 48 (6,3%) случаев. Таким образом, выявлено, что основными эндоскопическими признаками ФЛР являются: гиперемия, отечность и мацерация/складчатость межчерпаловидного пространства, что согласуется с результатами других исследований [13]. Оценка степени патологических изменений гортани выполняли по шкале R. Williams (2004 г.), согласно которой 0-я степень характеризуется отсутствием признаков воспаления, для 1-й степени (легкой) характерны гиперемия и отек в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства, 2-я степень (средней тяжести) характеризуется распространением воспалительных явлений на голосовые складки, 3-я степень (тяжелая) – наличием изъязвлений в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства или распространением воспалительного процесса в подскладочный отдел гортани [15]. В группе исследования преимущественно наблюдалась 1 и 3-я степени тяжести хронического ларингита.

На основании анализа жалоб пациентов с доказанным ФЛР сформирован опросник, включающий 9 вопросов (рис. 1). Данные опросника включают следующие клинические симптомы: першение в горле, стекание слизи по задней стенке глотки, ком в горле или желание «прочистить горло», дискомфорт в глотке при глотании, кашель, осиплость, привкус кислого во рту, изжога или отрыжка, а также данные о том, как часто пациент принимает горизонтальное положение после еды.

Наличие всего 9 вопросов в составе опросника сокращает время его заполнения пациентом и упрощает процесс интерпретации полученных данных исследователем. Ответы на вопросы оценивали в баллах, где 0 – отсутствие симптомов, 1 – наличие симптомов 1 день в неделю, 2 балла – наличие симптомов 2–3 дня в неделю, 3 балла – возникновение симптомов 4 и более дней в неделю. При этом в каждом пункте опросника ставят отметку того числового значения

Суммы баллов по опроснику и соответствующие им показатели чувствительности и специфичности				
Сумма баллов по опроснику	Чувствительность (Se)	1 – специфичность	Специфичность (Sp)	Чувствительность + специфичность (Se+Sp)
-1,0000	1,000	1,000	0,000	1,000
0,5000	1,000	0,857	0,143	1,143
1,5000	1,000	0,762	0,238	1,238
2,5000	1,000	0,476	0,524	1,524
3,5000	0,977	0,286	0,714	1,692
4,5000	0,932	0,143	0,857	1,789
5,5000	0,932	0,095	0,905	1,837
6,5000	0,886	0,000	1,000	1,886
7,5000	0,818	0,000	1,000	1,818
8,5000	0,750	0,000	1,000	1,750
9,5000	0,636	0,000	1,000	1,636
10,5000	0,614	0,000	1,000	1,614
11,5000	0,455	0,000	1,000	1,455
12,5000	0,341	0,000	1,000	1,341
13,5000	0,227	0,000	1,000	1,227
14,5000	0,182	0,000	1,000	1,182
16,0000	0,159	0,000	1,000	1,159
17,5000	0,136	0,000	1,000	1,136
18,5000	0,045	0,000	1,000	1,045
21,0000	0,023	0,000	1,000	1,023
24,0000	0,000	0,000	1,000	1,000

баллов, которое наиболее близко соответствует степени испытываемых жалоб. Пациента просили оценить симптомы за предшествующие опросу 7 дней, так как данный период считается наиболее воспроизводимым в памяти пациента [16]. Для интерпретации результатов использовали простую математическую операцию со сложением баллов, указанных по каждому из вопросов, по результатам заполнения опросника. Минимальное значение единого количественного показателя, которое может набрать пациент, составляет 0, а максимальное – 27 баллов.

Оценка опросника проводилась с помощью ROC-анализа, в рамках которого строилась ROC-кривая (Receiver operating characteristic, или ROC-curve). Для оценки качества построенной ROC-кривой вычисляли площадь под кривой (Area Under Curve – AUC), которая ограничена справа и снизу осями координат и слева сверху полученными точками. Помимо AUC для ROC-кривой качество разделения на больных и здоровых оценивали по следующим показателям на основе выбранного порогового значения:

- чувствительность (Se): насколько хорошо порог позволяет распознать больных (позитивов) среди всех больных;
- специфичность (Sp): насколько хорошо порог позволяет распознать здоровых, или, более точно, – процент выявленных опросником здоровых (негативов) среди всех здоровых.

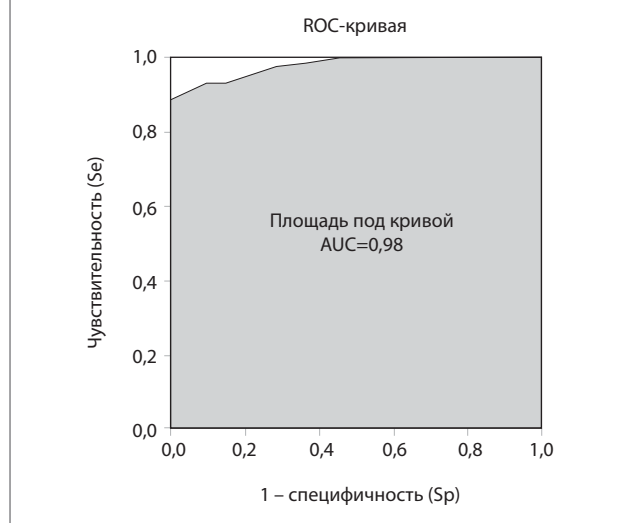
Указанные показатели (AUC, Se, Sp) оценивали по следующей шкале:

- ≥ 0 и $< 0,5$ – неудовлетворительно;
- $\geq 0,5$ и $< 0,7$ – удовлетворительно;
- $\geq 0,7$ и $< 0,9$ – хорошо;
- $\geq 0,9$ и < 1 – отлично.

В качестве порога отсека (cut off value) выбирался показатель с наибольшей чувствительностью и специфичностью.

По результатам, полученным методом ROC-анализа, порогом отсека, разделяющим пациентов на больных и здоровых, явилась точка, равная 5,5. В данном случае чувствительность позитива составила 0,932 – отличная, а пре-

Рис. 2. ROC-кривая и площадь под кривой (AUC) опросника «Индекс ФЛР».



вышение данного порога включает 93,2% «больных» и 90,5% «здоровых» пациентов (см. таблицу).

Таким образом, экспериментально доказано, что применение указанного опросника из 9 вопросов с указанием конкретных клинических симптомов болезни является наилучшим качественным показателем для дальнейшего прогноза. Кроме того, AUC для представленной совокупности вопросов составляет 0,980, что соответствует отличному качеству модели и свидетельствует о высокой прогностической силе опросника, предложенного для выявления ФЛР (рис. 2).

При анализе результатов анкетирования средний балл в группе пациентов с доказанным по результатам импеданс-рН-метрии ФЛР составил 10,5 (5,0), в контрольной группе – 2,5 (1,6); $p < 0,05$.

Таким образом, совокупность двух этапов выявления болезни, а именно одновременное сопоставление ларингоско-

пических признаков ФЛР с наибольшей диагностической чувствительностью (гиперемия, отечность, мацерация и складчатость межчерпаловидного пространства) и типичных для ФЛР симптомов, выявленных по результатам заполнения опросника «Индекс ФЛР», позволяет диагностировать наличие или отсутствие у пациента ФЛР с вероятностью 93,2%.

Заключение

Разработан скрининговый способ диагностики ФЛР, характеризующийся высокой чувствительностью и специфичностью. Предлагаемый способ позволит выявлять пациентов с ФЛР во время обычного оториноларингологического приема без проведения дорогостоящих инвазивных методов исследования (суточной импеданс-рН-метрии) и может быть рекомендован к широкому применению. Использование данного способа повысит эффективность диагностики рефлюкс-индуцированной патологии ЛОР-органов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. DelGaudio JM. Direct nasopharyngeal reflux of gastric acid is a contributing factor in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005; 115 (6): 946–57.
2. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal. *Laryngoscope*. 1991; 101: 1–78.
3. Patel DA, Blanco M, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Functional Laryngeal Disorder: Perspective and Common Practice of the General Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2018; 14 (9): 512–20.
4. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Лаврова О.В., и др. К вопросу о дифференциальной диагностике воспалительной патологии верхних дыхательных путей у беременных. *Folia Otorhinolaryngol et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 20–2 [Karpishchenko SA, Riabova MA, Lavrova OV, et al. K vo-
5. prosu o differentsial'noi diagnostike vospalitel'noi patologii verkhnikh dykhatel'nykh putei u bere-mennykh. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 20–2 (in Russian)].
6. Ogawa M, Hosokawa K, Iwahashi T, Inohara H. The results of Kaplan-Meier and multivariate analyses of etiological factors related to the outcome of combined pharmacological therapy against laryngeal granuloma. *Acta Otolaryngol*. 2016; 136 (11): 1141–6. DOI: 10.1080/00016489.2016.1193891
7. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, et al. Long-term Outcome Analysis of Functional Endoscopic Sinus Surgery: Correlation of Symptoms With Endoscopic Examination Findings and Potential Prognostic Variables. *Laryngoscope*. 1997; 107 (4): 504–10. DOI: 10.1097/00005537-199704000-00014
8. Hanna BC, Wormald PJ. Gastroesophageal Reflux and Chronic Rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 20 (1): 15–8.
9. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of Gastro-Oesophageal Reflux and Chronic Rhinosinusitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Rhinology*. 2017; 55 (1): 3–16.
10. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152: 546–52.
11. Пестакова Л.В. Особенности цитологического состава назального секрета у больных с хроническими ринитами на фоне фаринголарингеального рефлюкса. Российская оториноларингология. 2015; 1 (74): 93–6 [Pestakova LV. Features of nasal cytology in patients with chronic rhinitis and laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2015; 1 (74): 93–6 (in Russian)].
12. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Dent J*. 2014; 63 (6): 871–80.
13. Семенов Ф.В., Горбонос И.В., Вартанян М.С. Опыт применения итотрида для лечения оториноларингологических проявлений ларингофарингеального рефлюкса. *Фарматека*. 2011; 2: 91–5 [Semenov FV, Gorbonosov IV, Vartanian MS. Opyt primeneniia itoprida dlia lecheniia otorinolaringologicheskikh proiavlenii laringofaringeal'nogo refluksa. *Farmateka*. 2011; 2: 91–5 (in Russian)].
14. Рябова М.А., Немых О.В. Хронический ларингит: принципы патогенетического лечения. СПб.: Диалог, 2010 [Riabova MA, Nemykh OV. Chronic laryngitis: principles of pathogenetic treatment. Saint Petersburg: Dialog, 2010 (in Russian)].
15. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (3): 308–28.
16. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, et al. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (5): 777–85.
17. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 5: 15–23 [Kaibysheva VO, Kucheryavyy YuA, Trukhmanov AS, et al. Rezul'taty mnogotsentrovogo nabludatel'nogo issledovaniia po primeneniiu mezhdunarodnogo oprosnika GerdQ dlia diagnostiki GERB. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 5: 15–23 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Пациент со слезотечением на приеме у врача-оториноларинголога

О.Е. Верещагина, С.А. Карпищенко[✉], А.А. Карпов

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Слезотечение является одной из наиболее часто встречающихся жалоб в офтальмологической практике. Большинство пациентов первично приходят на прием к врачу-офтальмологу, но в настоящее время оториноларинголог также играет ключевую роль как в определении этиологии заболевания, так и в выборе тактики ведения таких больных. Этот обзор основан на поиске отечественной и зарубежной литературы, в которой рассматривались вопросы диагностики и лечения данной группы пациентов. Точная оценка причины возникновения эпифоры является залогом постановки правильного диагноза и выбора оптимального метода восстановления нормального слезоотведения, среди которых особое место занимает эндоназальная дакриоцисторhinостомия. Мультидисциплинарный подход офтальмолога и оториноларинголога обеспечивает конечный успешный результат лечения непроходимости слезоотводящих путей.

Ключевые слова: эпифора, слезотечение, дакриостеноз, дакриоцисторhinостомия

Для цитирования: Верещагина О.Е., Карпищенко С.А., Карпов А.А. Пациент со слезотечением на приеме у врача-оториноларинголога. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 240–243. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200703

REVIEW

A patient with lacrimation at an otorhinolaryngologist consultation

Olga E. Vereshchagina, Sergey A. Karpishchenko[✉], Artemiy A. Karpov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Lacrimation is one of the most common symptoms in ophthalmic practice. Most patients first visit an ophthalmologist, but the otorhinolaryngologist also plays an important role in determining the etiology of the disease and in the choice of management for such patients. This review presents a literature search that addresses the diagnosis and treatment of patients with epiphora. Identifying the cause of lacrimation is the main factor in making the correct diagnosis and choosing the optimal treatment method. Endonasal dacryocystorhinostomy is of particular importance. The multidisciplinary approach of the ophthalmologist and otorhinolaryngologist allows for the success of the epiphora treatment.

Keywords: epiphora, lacrimation, dacryostenosis, dacryocystorhinostomy

For citation: Vereshchagina OE, Karpishchenko SA, Karpov AA. A patient with lacrimation at an otorhinolaryngologist consultation. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 240–243. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200703

Введение

Слезотечение (эпифора) является одним из самых распространенных офтальмологических симптомов. Несмотря на то, что большинство пациентов первично обращаются на прием к врачу-офтальмологу, оториноларинголог играет ключевую роль как в оценке причин заболевания, так и в выборе тактики лечения [1].

Жалобы и анамнез

Сначала следует узнать о степени выраженности слезотечения, наличии болевого синдрома, времени начала заболевания. Внезапное появление эпифоры обычно указывает на местные факторы, тогда как сужение носослезного протока и связанное с ним слезотечение чаще всего развиваются постепенно. Важно знать, имеется ли зависимость от времени суток: так, слезотечение и боль после пробуж-

дения могут указывать на эрозию роговицы. Жжение, дискомфорт при моргании, возникающие преимущественно по утрам, могут быть связаны с синдромом сухого глаза (сухой кератит) [2]. Сопутствующий зуд может возникать при наличии аллергии, которая может быть сезонной или вызванной местными факторами: частой причиной являются капли от глаукомы, помимо этого имеются сообщения об аллергической реакции на определенные компоненты косметики.

Важно выяснить, является ли слезотечение односторонним или двусторонним, постоянным или периодически возникающим. Местные причины, такие как инородное тело, язва роговицы, кератит, глаукома или ирит, с большой вероятностью вызывают одностороннюю эпифору. Если жалобы односторонние, нужно исключить неопластические причины в полости носа, околоносовых пазухах или в

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Верещагина Ольга Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: wereschagina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9480-6547

Карпов Артемий Алексеевич – аспирант каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: artemiykarpov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8519-6054

[✉]Sergey A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1124-1937

Olga E. Vereshchagina – Cand. Sci. (Med.), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: wereschagina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9480-6547

Artemiy A. Karpov – Graduate Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: artemiykarpov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8519-6054

слезной системе [3]. Причиной односторонней слезоточивости может быть системное заболевание или хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа [4]. Постоянная эпифора обычно свидетельствует об обструкции, тогда как периодические жалобы на слезотечение более характерны для функциональных нарушений. Симптомы обычно усиливаются в холодную и ветреную погоду из-за усиления рефлекторного слезотечения и уменьшения испарения слезы.

Необходимо акцентировать внимание на наличии выделений из слезных путей и их характер: гнойные выделения указывают на бактериальную инфекцию, кровянистые могут быть связаны с новообразованием, слизистые выделения могут свидетельствовать о мукоцеле слезного мешка.

Особое внимание стоит обратить на жалобы и клинические проявления, которые могут быть связаны с риносинуситом: заложенность носа, выделения из полости носа, снижение или отсутствие обоняния. Острые или хронические заболевания полости носа, проявляющиеся отеком слизистой оболочки, могут вызывать непроходимость носослезного протока, что приводит к эпифоре. Односторонние назальные симптомы и слезотечение могут навести на мысль о неопластическом процессе, что требует рентгенологического исследования и в случае подтверждения – выполнения биопсии новообразования. Также некоторые системные заболевания, такие как гранулематоз Вегенера и саркоидоз, могут проявляться эпифорой и иметь сопутствующие назальные симптомы (образование корок, заложенность носа, кровянистые выделения) или системные проявления (со стороны кожи, респираторной, мочевыделительной систем) [5, 6].

Собирая анамнез, необходимо выяснить, имеются ли провоцирующие слезотечение факторы, такие как профессиональные раздражители, аллергические реакции, заболевания век или инфекция, были ли травмы глаза, носа или лицевой зоны.

Переломы костей лицевого скелета могут приводить к возникновению эпифоры даже спустя длительное время с момента травмы. Иногда слезотечение может разрешиться самостоятельно, но в большинстве случаев требуется хирургическое вмешательство. Посттравматическая эпифора более вероятна, если была задержка в первичном лечении перелома или выполнялось удаление костных структур в зоне расположения системы слезоотведения [7]. Хирургическое вмешательство для восстановления нормального оттока слезы рекомендуется отложить не менее чем на 3 мес после травмы или первичной коррекции, учитывая возможность спонтанного разрешения. Посттравматическая эпифора во многих случаях может трудно поддаваться лечению, что требует более сложной хирургической техники [8].

Важное значение имеют предшествующие операции. Из-за непосредственной близости слезоотводящих путей к полости носа и околоносовым пазухам эпифора может быть осложнением риносинусохирургических вмешательств. Обычно это временное явление ввиду послеоперационного отека и воспаления, но есть сообщения о постоянной эпифоре после ринопластики, септопластики, функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух [9]. Гораздо чаще слезотечение возникает после хирургического лечения онкологического заболевания челюстно-лицевой области, резекции верхней челюсти.

У детей, перенесших в раннем детском возрасте манипуляции по поводу нарушения проходимости слезоотводящих путей, может развиться дакриостеноз уже во взрослом возрасте, поэтому необходимо выяснить анамнез ранее выполненных вмешательств на системе слезоотведения. Точно так же могут возникнуть рубцы от предшествующих операций по поводу дакриостеноза.

Функциональная или реконструктивная хирургия век может привести к неправильному положению века и вы-

звать сопутствующую одностороннюю или двустороннюю эпифору.

Предшествующая слезотечению внутричерепная хирургия или операции на околоушной слюнной железе могут указывать на дисфункцию лицевого нерва. Также необходимо обращать внимание на связь эпифоры с приемом пищи, жеванием или разговором – такое состояние может быть связано с aberrантной регенерацией лицевого нерва [10].

Известно, что некоторые химиотерапевтические препараты способны вызывать рубцевание слезных канальцев [11]. Также одной из редких причин слезотечения, вызванного стенозом слезоотводящих путей, является терапия радиоактивным йодом [12, 13]. Помимо этого может наблюдаться радиационно-индуцированное рубцевание слезоотводящих путей, если облучение применялось в периорбитальной области [14].

Осмотр

Офтальмологическое обследование: комплексный осмотр врача-офтальмолога обычно предшествует приему оториноларинголога, но тем не менее необходимо уметь выполнить простое обследование, чтобы исключить некоторые наиболее частые причины гиперсекреции слезы. Требуется осмотреть глаз и окружающие структуры на наличие покраснения, припухлости, выделений, исключить неправильное положение век (выворот или заворот века).

Интраназальное обследование: передняя риноскопия с использованием носового зеркала позволяет оценить лишь передние отделы полости носа и перегородки носа, поэтому рекомендуется выполнять осмотр с ригидным эндоскопом. Следует оценить нижнюю носовую раковину, нижний носовой ход и зону выводного отверстия носослезного протока (створка Гаснера). Наиболее внимательно стоит осмотреть область хирургического доступа к слезоотводящим путям, среднюю носовую раковину и средний носовой ход. Необходимо обратить внимание на анатомические вариации, наличие признаков ринита, полипы и любые другие новообразования. Пациенту с искривленной носовой перегородкой, буллезно-измененной средней носовой раковиной может потребоваться соответствующая коррекция, предшествующая хирургическому восстановлению слезоотведения [15].

Обследование

Тест с красителем, промывание и зондирование слезоотводящих путей: данные методы обследования обычно проводит офтальмолог до направления на консультацию к оториноларингологу. Для теста с красителем чаще всего используется 2% раствор флуоресцеина, методика заключается в закапывании одной капли препарата в конъюнктивальный мешок. Результат считается положительным, если окрашивающее вещество за определенное время стекает в полость носа. При этом следует помнить, что ложноотрицательный результат может возникнуть из-за большого размера слезного мешка. Для оценки уровня непроходимости слезоотводящих путей всем пациентам необходимо выполнять зондирование, так как канальцевая обструкция требует другого хирургического подхода, чем при нарушении проходимости на уровне носослезного протока. Важное значение имеет промывание слезоотводящих путей, но стоит помнить, что эта процедура отличается от физиологического слезного дренажа, так как проводится при более высоком гидростатическом давлении, и, следовательно, у пациентов, у которых имеются функциональные нарушения, может определяться нормальный результат ирригационного теста.

Для подтверждения непроходимости слезоотводящих путей может использоваться целый ряд рентгенологических исследований. На начальном этапе чаще всего применяется дакриоцистография – это исследование, направленное на

оценку системы слезоотведения путем введения рентгеноконтрастного вещества через слезный каналец, что позволяет выявить нарушение проходимости или стеноз. Однако, поскольку введение контрастного препарата, как и при диагностическом промывании слезоотводящих путей, происходит с высоким давлением, не всегда удается выявить пациентов с функциональной эпифорой. Поэтому некоторым пациентам может потребоваться физиологическое обследование (например, дакриосцинтиграфия) для подтверждения функциональной непроходимости [16]. Это важно выявить до хирургического вмешательства, так как вероятность неудачного исхода операции у этих пациентов выше.

Компьютерная томография (КТ) является важным исследованием, если есть подозрение на новообразование, патологию околоносовых пазух или есть травма в анамнезе. В последнее время получило распространение выполнение КТ с введением в слезоотводящие пути рентгеноконтрастного вещества, что позволяет одновременно определить уровень дакриостеноза и оценить состояние окружающих анатомических структур.

В случаях, когда подозревается новообразование, имеются данные КТ о наличии костной деструкции, следует выполнить магнитно-резонансную томографию, которая поможет дифференцировать неопластическую ткань. Магнитно-резонансная томография также позволит оценить распространение опухоли в мягкие ткани, орбиту или переднюю черепную ямку, что поможет определить стадию заболевания и подобрать оптимальные варианты лечения.

Если подозревается функциональная эпифора и стандартные рентгенологические методы обследования слезоотводящих путей подтверждают анатомическую проходимость системы слезоотведения, в качестве дополнительного метода может использоваться лакримальная скintiграфия (дакриосцинтиграфия). Этот метод представляет собой рентгенологическое исследование физиологического оттока слезы, основанное на регистрации продвижения радиофармпрепарата, инстиллированного в конъюнктивальный мешок. Результаты сравнивают со слезоотводящими путями на противоположной стороне, а также с ожидаемым нормальным временем дренажа [17].

Гистологическое исследование: любые обнаруженные односторонние полипы или другие новообразования полости носа требуют забора биопсийного материала. Также, если есть подозрение на системное заболевание, например гранулематоз Вегенера или саркоидоз, пораженная область слизистой оболочки носа должна быть подвергнута гистологической оценке. Помимо этого в подобных случаях должен проводиться анализ лабораторных показателей, таких как скорость оседания эритроцитов, антинейтрофильные цитоплазматические антитела и ангиотензинпревращающий фермент.

Лечение

Надлежащее лечение эпифоры зависит от этиологии этого состояния. Консервативная терапия дакриостеноза малоэффективна, однако, если хронический риносинусит может быть расценен как причина слезотечения из-за воспаления дистального отдела носослезного протока, могут использоваться топические назальные кортикостероиды. Поэтому данную тактику стоит рассматривать как терапию 1-й линии у пациентов с эпифорой и признаками ринита [18].

Наиболее распространенным методом лечения стеноза слезной точки является пунктопластика, техника выполнения которой заключается в формировании более широкого отверстия за счет рассечения стенок нижнего слезного канальца [19].

Эпифора, связанная с обструкцией на уровне слезных канальцев, поддается коррекции иначе и сложнее, чем обструкция на уровне дистальных отделов слезоотводящих путей. Для создания сообщения между медиальным углом

глаза и носовой полостью обычно используют постоянные интубационные устройства для поддержания сформированной фистулы, например трубку Лестера Джонса. Одной из распространенных трудностей в такой процедуре является неправильное расположение конца трубки в полости носа, поэтому оториноларинголог играет важную роль в обеспечении ее правильного размещения [20].

Среди малоинвазивных способов лечения дакриостеноза, в первую очередь на уровне шейки слезного мешка, получила распространение методика баллонной дакриопластики, когда через нижний слезный каналец проводится баллонный катетер, в который нагнетается давление, что приводит к разрешению дакриостеноза [21].

На сегодняшний день «золотым стандартом» хирургического лечения дакриостеноза на уровне дистальных отделов слезоотводящих путей является операция дакриоцисториностомии. Техника вмешательства заключается в формировании постоянного сообщения между слезным мешком и полостью носа, через которое будет осуществляться свободный отток слезы. Такое вмешательство может быть выполнено наружным или эндоназальным доступом. В последние десятилетия проведено множество исследований, которые показали, что эндоназальный подход имеет такой же уровень успеха, как и наружный, при этом обладает целым рядом преимуществ, среди которых сокращение времени операции, лучшая визуализация, контроль кровотечения, более широкое и беспрепятственное поле зрения, минимальные послеоперационные осложнения, отсутствие косметического дефекта, возможность выполнять вмешательство под местной анестезией [22, 23].

Но есть случаи, при которых наружный доступ может оказаться более предпочтительным: если подозревается новообразование слезного мешка, имеется тяжелая травма средней зоны лица, присутствуют гиперостоз или выраженные изменения анатомии вокруг слезоотводящих путей, а также в случаях тяжелого дакриолитиаза [24].

При эндоназальном подходе для создания сообщения между слезным мешком и полостью носа может использоваться достаточно широкий выбор хирургической техники (лазер, силовой инструмент – бор, шейвер, холодные инструменты), каждая из которых имеет свои достоинства и недостатки. Лазерная дакриоцисториностомия является относительно быстрой и технически более простой процедурой, при выполнении которой обеспечивается надежный контроль гемостаза, но она имеет более высокую частоту рецидивов по сравнению с использованием холодных инструментов, прежде всего из-за теплового повреждения тканей, способного приводить к фиброзу и стенозу, а также из-за создания лишь небольшого костного сообщения. Одной из основных причин неудачного исхода всех эндоназальных операций на слезоотводящих путях может быть недостаточный размер костного окна [25].

Использование силиконового стента для формирования дакриостомы может улучшить проходимость вновь созданного сообщения [26]. Однако стентирование не исключает возможности осложнений и может вызвать образование грануляций, инфекцию, повреждение и разрыв слезных канальцев. Помимо этого стент в процессе ношения может смещаться и вызывать дискомфорт у пациента [27].

Некоторые авторы оспаривают необходимость стентирования при первичных операциях, указывая на сопоставимые хирургические результаты у пациентов со стентированием и без него, поэтому рекомендуется использовать стенты лишь при ревизионной хирургии [28, 29].

Пациентов с эпифорой, вызванной функциональным нарушением слезоотведения, можно лечить с помощью дакриоцисториностомии, но важно обратить внимание на то, что результат может быть не настолько удовлетворительным, как в тех случаях, когда имеется анатомическая непроходимость [30].

Результат лечения можно оценить как субъективно, так и объективно. Пациентов обычно просят сообщить об изменении их симптомов, но нельзя полностью полагаться на субъективные признаки в качестве показателя результата. Объективные результаты можно оценить путем анализа анатомо-функциональных данных в послеоперационном периоде. Проводят контрольные промывания слезоотводящих путей для определения проходимости, степени сопротивляемости и рефлюкса при ирригации. Все это в сочетании с эндоскопической визуализацией дакриостомы позволяет оценить анатомический результат операции. Функциональный результат оценивается с помощью теста с красителем.

Заключение

Оценка причины возникновения слезотечения является залогом постановки верного диагноза и выбора оптимального метода лечения, среди которых особое место занимает эндоназальная дакриоцисториностомия. Совместный подход офтальмолога и оториноларинголога обеспечивает успешный итоговый результат лечения непроходимости слезоотводящих путей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Blackmore KJ, Ainsworth G, Robson AK. Epiphora: an evidence based approach to the 12 minute consultation. *Clin Otolaryngol*. 2010; 35: 210–4. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2010.02138.x
- Mainville N, Jordan DR. Etiology of tearing: a retrospective analysis of referrals to a tertiary care ophthalmology practice. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2011; 27 (3): 155–7. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181ef728d
- Gudkar A, Mukherjee B, Krishnakumar S. Solitary Fibrous Tumor of the lacrimal sac. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (12): 2043–4. DOI: 10.4103/ijoo.IJO_875_19
- Chavadaki JA, Raghu K, Patel VI. A Retrospective Study of Establishment of Association Between Deviated Nasal Septum, Sinusitis and Chronic Dacryocystitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 72 (1): 70–3. DOI: 10.1007/s12070-019-01745-4
- Sfiniadaki E, Tsira I, Theodossiadis P, Chatziralli I. Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. *Ophthalmol Ther*. 2019; 8 (2): 227–34. DOI: 10.1007/s40123-019-0176-8
- Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single institution experience with 120 cases. *Laryngoscope*. 2009; 119 (4): 757–61. DOI: 10.1002/lary.20161
- Ali MJ, Gupta H, Honavar SG, Naik MN. Acquired nasolacrimal duct obstructions secondary to naso-orbito-ethmoidal fractures: patterns and outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012; 28 (4): 242–5. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31823f3266
- Карпищенко С.А., Белдовская Н.Ю., Александров А.Н., и др. Опыт применения навигационной системы в хирургическом лечении рецидива травматического дакриоцистита (клиническое наблюдение). *Офтальмологические ведомости*. 2019; 12 (1): 83–8 [Karpishchenko SA, Beldovskaia N, Aleksandrov AN, et al. Experience in navigation system use in surgical treatment of the traumatic dacryocystitis recurrence (clinical case). *Ophthalmology Journal*. 2019; 12 (1): 83–8 (in Russian)]. DOI: 10.17816/OV12183-88
- Tehrani MJ, Khameneh EA, Veisi A. Lacrimal Drainage System Problems After Rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*. 2021; 45 (1): 255–60. DOI: 10.1007/s00266-020-01929-2
- Lee S, Lew H. Ophthalmologic Clinical Features of Facial Nerve Palsy Patients. *Korean J Ophthalmol*. 2019; 33 (1): 1–7. DOI: 10.3341/kjo.2018.0010
- Yamagishi T, Ochi N, Yamane H, et al. Epiphora in lung cancer patients receiving docetaxel: a case series. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 322. DOI: 10.1186/1756-0500-7-322
- Карпищенко С.А., Белдовская Н.Ю., Баранская С.В., Карпов А.А. Результаты эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии в лечении вторичной приобретенной обструкции носослезного канала, возникшей после терапии радиоактивным йодом. *Практическая медицина*. 2018; 16 (5): 23–7 [Karpishchenko SA, Beldovskaia N, Baranskaia SV, Karpov AA. Outcomes of endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy in the treatment of secondary acquired nasolacrimal duct obstruction after radioiodine therapy. *Practical Medicine*. 2018; 16 (5): 23–7 (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-23-27
- Savage MW, Sobel RK, Hoffman HT, et al. Salivary gland dysfunction and nasolacrimal duct obstruction: stenotic changes following I-131 therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015; 31 (3): e50–52. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000066
- Sweeney AR, Davis GE, Chang SE, Jian-Amadi A. Endoscopic dacryocystorhinostomy following head and neck radiation therapy. *Orbit*. 2017; 36 (1): 30–4. DOI: 10.1080/01676830.2017.1279647
- Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Фаталиева А.Ф., Карпов А.А. Коррекция перегородки носа при эндоскопической эндоназальной дакриоцисториностомии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; 25 (4): 15–20 [Karpishchenko SA, Vereschagina OE, Fatalieva AF, Karpov AA. Septoplasty in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; 25 (4): 15–20 (in Russian)]. DOI: 10.33848/foliorl23103825-2019-25-4-15-20
- Detorakis ET, Zissimopoulos A, Ioannakis K, Kozobolis VP. Lacrimal Outflow Mechanisms and the Role of Scintigraphy: Current Trends. *World J Nucl Med*. 2014; 13 (1): 16–21. DOI: 10.4103/1450-1147.138569
- Школьник С.Ф., Васильева А.Ю. Дакриосцинтиграфия как метод подтверждения блокирующей функции лагримальных обтураторов. *Практическая медицина*. 2018; 16 (5): 37–9 [Shkol'nik SF, Vasil'eva AL. Dacryoscintigraphy as a method of confirming the blocking function of lacrimal obstrutors. *Practical Medicine*. 2018; 16 (5): 37–9 (in Russian)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-5-37-39
- Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, et al. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: a prospective case-control study. *Am J Rhinol*. 2003; 17 (2): 111–4.
- Атькова Е.Л., Ярцев В.Д., Краховецкий Н.Н. Варианты коррекции стеноза слезной точки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 3: 142–4 [At'kova EL, Iartsev VD, Krakhovetskiy NN. Varianty korrektsii stenozov sleznoi točki. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2018; 3: 142–4 (in Russian)].
- Eisenbach N, Karni O, Sela E, et al. Conjunctivodacryocystorhinostomy (CDCR) success rates and complications in endoscopic vs non-endoscopic approaches: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021; 11 (2): 174–94. DOI: 10.1002/alr.22668
- Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Баллонная дакриопластика – эффективная альтернатива при лечении дакриостенозов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 3: 196–8 [Iartsev VD, At'kova EL. Ballonnaya dakrioplastika – effektivnaia al'ternativa pri lechenii dakriostenozov. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015; 3: 196–8 (in Russian)].
- Jawaheer L, MacEwen CJ, Anijeet D. Endonasal versus external dacryocystorhinostomy for nasolacrimal duct obstruction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2 (2): CD007097. DOI: 10.1002/14651858.CD007097.pub3
- Duwal S, Saiju R. Outcomes of external dacryocystorhinostomy and endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy in the management of nasolacrimal duct obstruction. *Nepal J Ophthalmol*. 2015; 7 (1): 39–46. DOI: 10.3126/nepjoph.v7i1.13165
- Uzun F, Karaca EE, Konuk O. Surgical management of traumatic nasolacrimal duct obstruction. *Eur J Ophthalmol*. 2016; 26 (6): 517–9. DOI: 10.5301/ejo.5000754
- Ekin MA, Ugurlu SK, Aytogan H, Atik SS. Failure in Revision Dacryocystorhinostomy: A Study of Surgical Technique and Etiology. *J Craniofac Surg*. 2020; 31 (1): 193–6. DOI: 10.1097/SCS.00000000000005829
- Васильева А.Ю., Красножен В.Н., Паштаев Н.П., Школьник С.Ф. Интубационные методы лечения дакриостенозов на современном этапе. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015; 3: 25–8 [Vasil'eva AL, Krasnozhenn VN, Pashtayev NP, Shkol'nik SF. Intubatsionnye metody lechenia dakriostenozov na sovremennom etape. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015; 3: 25–8 (in Russian)].
- Unlu HH, Gunhan K, Baser EF, et al. Long-term results in endoscopic dacryocystorhinostomy: is intubation really required? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 140: 589–95.
- Monga J, Sharma Y, Mishra G, Patel M. Resolving Perplexity: Comparison of Endoscopic Dacryocystorhinostomy With and Without Stent. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019; 71 (Suppl. 3): 1843–8. DOI: 10.1007/s12070-017-1241-z
- Yim M, Wormald PJ, Doucet M, et al. Adjunctive techniques to dacryocystorhinostomy: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020. DOI: 10.1002/alr.22699
- Wearne MJ, Pitts J, Frank J, Rose GE. Comparison of dacryocystography and lacrimal scintigraphy in the diagnosis of functional nasolacrimal duct obstruction. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83 (9): 1032–5. DOI: 10.1136/bjo.83.9.1032

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCUTOR.RU

Влияние интраназального флутиказона пропионата на респираторную обструкцию при пыльцевой аллергии

Н.Г. Астафьева[✉], И.А. Перфилова, Е.Н. Удовиченко

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Аннотация

Обоснование. Наиболее частым проявлением пыльцевой аллергии остается аллергический ринит (АР), ведущим симптомом которого является заложенность носа. Почти у 1/2 пациентов с АР выявляется коморбидность с бронхиальной астмой (БА). Интраназальные глюкокортикостероиды (ИНГКС) положительно влияют на течение ринита и сопутствующей коморбидной патологии. Подбор адекватного лечения, отказ от неэффективных комбинаций, полипрагмазии остаются широко востребованным направлением исследований в реальной клинической практике.

Цель. Оценка влияния монотерапии ИНГКС флутиказона пропионатом (ФП) на назальную и бронхиальную обструкцию при пыльцевых коморбидных АР и БА и возможность получения терапевтических преимуществ от дополнительного назначения системных антигистаминных препаратов (АГП).

Материалы и методы. Проведено проспективное 5-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование монотерапии ИНГКС ФП (в сочетании с плацебо вместо АГП) и терапии ФП в комбинации с неседативным АГП лоратадином у пациентов с сочетанным АР и БА. В работу включены 72 пациента с впервые выставленным диагнозом АР, с имеющейся БА и сенсибилизацией к пыльце растений, рандомизированных на две равноценные группы пациентов с разными терапевтическими подходами. Для описания клинической характеристики использовались осмотр, проведение аллергологического обследования, для оценки симптомов использовались вопросник ECHRS, шкала тяжести симптомов. Для оценки уровня обструкции верхних и нижних дыхательных путей использовались активная передняя риноманометрия и спирометрия.

Результаты. Выявлен высокий уровень полисенсибилизации у обследуемых лиц с коморбидной патологией. Установлено достоверное снижение заложенности носа как в группе, получающей ИНГКС (ФП + плацебо), так и в группе с комбинированной терапией (ФП + АГП). После лечения отмечены снижение назального сопротивления, увеличение суммарного назального объемного потока в обеих группах. Показано изменение показателей внешнего дыхания. Выявлены достоверные изменения пиковой скорости выдоха и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду после завершения лечения в обеих группах. Использование АГП в дополнение к ФП не оказало существенного влияния на симптом заложенности носа и бронхиальной обструкции.

Заключение. Была показана высокая частота полисенсибилизации у пациентов с АР и БА. Доказаны эффективность и безопасность ФП по субъективной оценке и объективным клиническим и инструментальным методам исследования обструкции верхних и нижних дыхательных путей. Эффективность терапии при добавлении АГП существенно не менялась.

Ключевые слова: аллергический ринит, бронхиальная астма, пыльцевая аллергия, флутиказона пропионат, интраназальные глюкокортикостероиды, лоратадин, лечение

Для цитирования: Астафьева Н.Г., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н. Влияние интраназального флутиказона пропионата на респираторную обструкцию при пыльцевой аллергии. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 244–249. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200828

ORIGINAL ARTICLE

Effect of intranasal fluticasone propionate on respiratory obstruction in pollen allergy

Natalia G. Astafieva[✉], Irina A. Perfilova, Ekaterina N. Udovichenko

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Abstract

Background. Allergic rhinitis (AR) remains the most common manifestation of pollen allergy, with nasal congestion as the leading symptom. About half of patients with AR have comorbidity with bronchial asthma (BA). Intranasal corticosteroids (INC) have a positive effect on the manifestations of rhinitis and concomitant comorbid pathology. The choice of adequate treatment, rejection of ineffective combinations, polypharmacy remains a widely demanded area of research in real clinical practice.

Aim. To evaluate the effect of monotherapy of INC with fluticasone propionate (FP) on nasal and bronchial obstruction in pollen comorbid AR and BA and the possibility of obtaining therapeutic benefits from additional administration of systemic antihistamines (AH).

Materials and methods. A prospective 5-week, double-blind, placebo-controlled study of monotherapy with INC FP and combined therapy of FP with the non-sedative AH loratadine in patients with concomitant AR and BA was carried out. The study included 72 patients with the first diagnosis of AR, with existing BA and sensitization to plant pollen. Two comparable patient groups were formed with different therapeutic approaches. Examination, allergy testing, ECHRS questionnaire, symptom severity scale were used to assess symptoms. Active anterior rhinomanometry and spirometry were used to assess the level of obstruction of the upper and lower airways.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Астафьева Наталья Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: astang@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7691-4584

Перфилова Ирина Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: perfira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5737-7536

Удовиченко Екатерина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского». E-mail: udokate@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8108-782X

[✉]Natalia G. Astafieva – D. Sci. (Med.), Prof., Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: astang@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7691-4584

Irina A. Perfilova – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: perfira@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5737-7536

Ekaterina N. Udovichenko – Cand. Sci. (Med.), Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: udokate@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8108-782X

Results. A high level of polysensitization was found in the examined persons with comorbid pathology. Significant reduction in nasal congestion was found both in the group receiving FP and in the group with combination therapy. However, the use of antihistamines in addition to FP did not significantly affect on congestion symptom. After treatment, there was a decrease in nasal resistance in both groups. The total nasal volumetric flow significantly increased in both groups. The change in the parameters of external respiration is shown. Significant changes in peak expiratory flow rate and forced expiratory volume in the first second after the completion of treatment were found in both groups.

Conclusion. A high incidence of polysensitization has been shown in patients with AR and BA. The efficacy and safety of FP has been proven by subjective assessment and objective instrumental methods for studying upper and lower airway obstruction. The addition of AH did not significantly change the effectiveness of therapy.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, pollen allergy, fluticasone propionate, intranasal corticosteroids, loratadine, treatment

For citation: Astafieva NG, Perfilova IA, Udovichenko EN. Effect of intranasal fluticasone propionate on respiratory obstruction in pollen allergy. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 244–249. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200828

Введение

Проблема пыльцевой аллергии является актуальной для Юго-Восточного региона России. В Саратовской области до 35% популяции имеют среднетяжелые/тяжелые сезонные аллергические риниты (АР). Ведущим симптомом АР является заложенность носа. Почти у 1/2 пациентов с АР является коморбидность с бронхиальной астмой (БА) [1].

Существуют разные сценарии начальной фармакотерапии АР при ведущем симптоме «заложенность носа». Предпочтительным вариантом являются интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), которые напрямую действуют на патофизиологические механизмы воспаления при АР [2, 3]. Однако при отсутствии контроля необходима разработка оптимальной стратегии ступенчатого подхода с правильным выбором дополнительных фармакологических препаратов для комбинированной терапии, отвечающей критериям доказательной медицины, требованиям эффективности и безопасности [4]. Накапливаются доказательства, что ИнГКС оказывают положительное влияние на течение не только ринита, но и астмы. ИнГКС способны уменьшать выраженность не только назальных, но и глазных симптомов, гиперреактивность бронхов к метахолину, снижают число эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови у больных БА, сочетающейся с АР [5]. К сожалению, даже оптимальная фармакотерапия позволяет добиться контроля среднетяжелого/тяжелого АР не у всех пациентов. Клиницист должен порекомендовать пациенту программу эскалации лечения, назначения дополнительной комбинированной терапии [6]. Нередко пациенты сами выбирают доступные им безрецептурные препараты. Поэтому подбор адекватного лечения, отказ от неэффективных комбинаций, полипрагмазии остается широко востребованным направлением исследований в реальной клинической практике [3, 4, 7].

Цель – оценка влияния монотерапии ИнГКС флутиказона пропионатом (ФП) на назальную (ведущий симптом «заложенность носа») и бронхиальную обструкцию при пыльцевых коморбидных АР и БА и возможность получения терапевтических преимуществ от дополнительного назначения системных антигистаминных препаратов (АГП).

Материалы и методы

Исследование проводилось сотрудниками кафедры клинической иммунологии и аллергологии на базе аллергологического центра ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Проведено проспективное 5-недельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование монотерапии ИнГКС (ФП назальный спрей 50 мкг/доза 2 раза в сутки) и комбинированной терапии ФП в той же дозировке в комбинации с пероральным АГП (лоратадин 10 мг) 1 раз в день у пациентов с сочетанием АР и БА. Выбор указанных препаратов обусловлен их высокой востребованностью у пациентов разного профиля.

После получения информированного согласия в исследование были включены пациенты старше 18 лет с длительностью симптомов АР не менее 2 сезонов, доказанной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, диагностированным

среднетяжелым или тяжелым АР без предшествующей назначенной терапии и коморбидной БА легкого течения, получавших в качестве базисной терапии ингаляционный ГКС (ИГКС) в низких дозах (ФП 125 мкг по 1 вдоху 2 раза в день) в течение не менее 3 мес.

Критерии исключения: любая сопутствующая патология со стороны верхних и нижних дыхательных путей, предшествующий прием АГП и кортикостероидов в течение 4 нед до исследования (за исключением ИГКС для терапии астмы); хронические заболевания, которые могли бы помешать проведению исследования.

Далее пациенты были рандомизированы на две равнозначные группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести клинических проявлений. Пациенты обеих групп получали ИнГКС по одной и той же схеме в открытом режиме. Ослепление касалось только дополнительной системной терапии в таблетированной форме – АГП или плацебо.

Первая группа получала для лечения ФП (ФП назальный спрей 50 мкг/доза, режим дозирования – по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза в день) и неседативный АГП (лоратадин 10 мг) 1 раз в день (ослепленный прием). Вторая группа пациентов получала назальный спрей ФП в той же дозировке, а также в ослепленном варианте плацебо в виде таблеток без активной субстанции с идентичным режимом дозирования, как и в 1-й группе. Базисная терапия коморбидной БА была идентичной в обеих группах (ФП 125 мкг по 1 вдоху 2 раза в день).

Всего включены 72 больных с АР в сочетании с выявленной ранее БА в возрасте старше 18 лет, сенсibilизацией к пыльце растений. Среди обследованных пациентов 31 человек (43,06%) – лица мужского и 41 (56,94%) – женского пола. Средний возраст ($M \pm \sigma$) для всей группы – $35,34 \pm 11,58$ года, средний возраст мужчин – $32,42 \pm 12,57$ года, женщин – $36,81 \pm 11,0$ года.

В группу для комбинированной терапии были рандомизированы 36 человек, исследование закончили 34 человека, по личным причинам выбыли 2 пациента. В группу пациентов, получающих ФП с плацебо, рандомизированы 36 человек, прошли до конца исследования 35 человек, досрочно выбыл 1 пациент из-за носового кровотечения при приеме ФП.

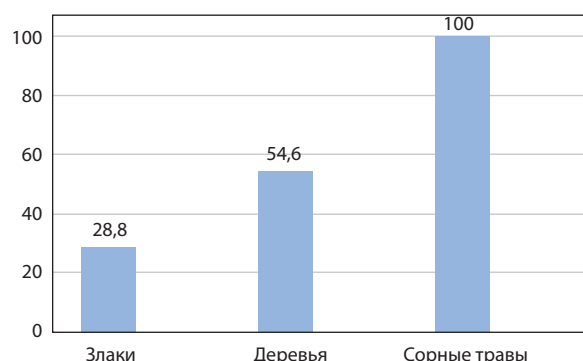
У пациентов с уже имеющимся диагнозом БА, впервые обратившимся в аллергоцентр с симптомами сезонной аллергии верхних дыхательных путей, использовали вопросник ECHRS (European Community Respiratory Health Survey – Европейское исследование респираторного здоровья), где содержались вопросы по поводу симптомов астмы, ринита, конъюнктивита и назальной блокады (заложенности носа).

Пациентам с положительными ответами проводилось дополнительное обследование, включающее сбор анамnestических данных, оценку симптоматики аллергопатологии, общий осмотр.

С целью подтверждения пыльцевой сенсibilизации использовались кожные скарификационные тесты со стандартизированными пыльцевыми аллергенами (пыльца деревьев, злаков, сорных трав) отечественного производства.

В качестве основных показателей тяжести АР использовали шкалы оценки тяжести симптомов (от 0 до 3 баллов, где 0 – отсутствие симптомов, 3 – выраженные, тяжело переносимые симптомы).

Рис. 1. Распределение пациентов, сенсibilизированных к пыльце растений (% от всех больных с положительными кожными пробами на пыльцу).



Объективное исследование носового дыхания проводилось с помощью активной передней риноманометрии (АПР) на приборе FlowScreen Pro (Erich Jaeger, Германия) с риноманометрической приставкой. В ходе исследования определялись назальный объемный поток – НОП (мл/с) и назальное сопротивление – НС (Па/мл/с) для каждого носового хода.

Исследование дыхательных объемов проводилось методом спирометрии на аппарате FlowScreen Pro (Erich Jaeger, Германия), а также с помощью пикфлоуметрии.

Статистический анализ

Для статистического анализа фактического материала использовался пакет прикладных программ обработки данных Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) и Excel. Анализ включал стандартные методы описательной и аналитической статистики. Данные по наличию сенсibilизации к пыльцевым аллергенам представлены в процентах. Анализ симптомов АР и БА проводили в качественно однородных группах с нормальным распределением признака. Для изучения эффективности проводимого лечения вычисляли относительные величины; средний уровень симптомов АР и БА в баллах в связанных группах изучали разностным методом, определялись среднее значение (M), стандартное отклонение (s). Для выявления уровня статистически значимых различий между стратифицированными группами использовался t -критерий Стьюдента. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимался за 0,05 (уровень статистической значимости различий $p < 0,05$).

Результаты

Анализ спектра сенсibilизации к пыльцевым аллергенам у лиц с поллинозом выявил положительный результат кожных проб к пыльце сорных трав у всех участников исследования. Высокая распространенность пыльцевой аллергии, до 95% которой составляет сенсibilизация к пыльце сорных трав, является особенностью Саратовского региона [1].

Кроме того, у части пациентов отмечалась также сенсibilизация к другим группам аллергенов (рис. 1).

Положительные кожные тесты с пылью злаковых трав были зафиксированы у 28,8% обследованных пациентов, аллергены пыльцы деревьев дали положительные результаты в 54,6% случаев.

У больных с сенсibilизацией к сорным травам период обострения был максимальным (более 5–8 нед), преобладающим клиническим симптомом являлась «заложенность носа».

К 3, 14, 35-му дню наблюдения установлено снижение интенсивности симптома «заложенность» ($M \pm \sigma$) в группе, получающей монотерапию ФП – с $2,11 \pm 0,16$ до $0,67 \pm 0,15$ балла к 35-му дню наблюдения ($p < 0,05$), а также в группе, получающей комбинированную (ФП + АГП) терапию с $2,3 \pm 0,11$ до $0,6 \pm 0,10$ ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем).

Рис. 2. Уменьшение симптома «заложенность носа» (в баллах от 0 до 3) к 35-му дню по сравнению с исходным уровнем в исследуемых группах ($p < 0,05$) и сравнение эффективности влияния исследуемой терапии между 1 и 2-й группой пациентов (различия в результатах вне пределов статистической достоверности; $p > 0,05$).

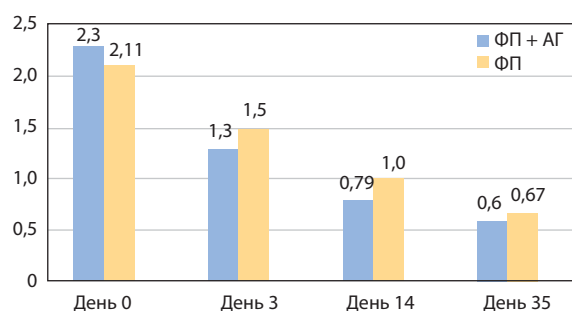
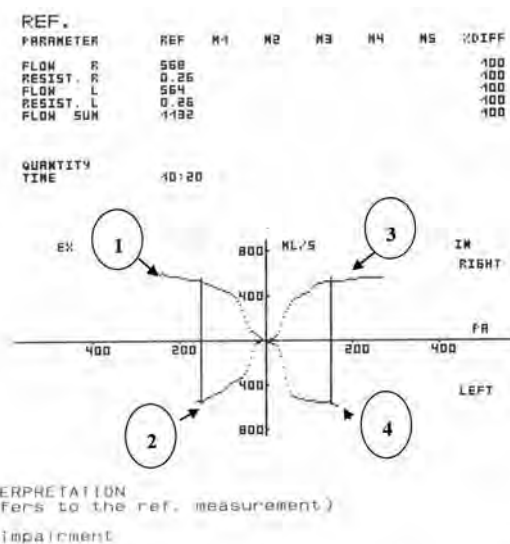


Рис. 3. Риноманометрическая кривая здорового добровольца без патологии верхних дыхательных путей.



Примечание: 1 – экспираторная часть слева, 2 – экспираторная часть справа, 3 – инспираторная часть справа, 4 – инспираторная часть слева.

Однако добавление АГП к ФП не оказало существенного влияния на симптом заложенности.

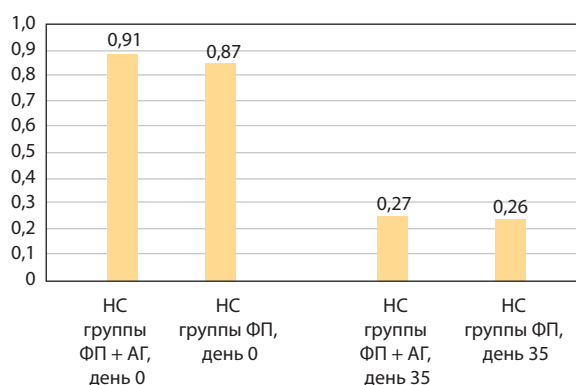
При сравнении эффективности исследуемой терапии на симптом «заложенность носа» между группами пациентов, получающими разную терапию, не было получено достоверных различий в течение всего исследуемого периода. Во все дни наблюдения – $p > 0,05$ между группами (рис. 2).

Таким образом, пероральные АГП не приводили к дальнейшему улучшению клинической картины заболевания, особенно симптома «заложенность носа», при добавлении их к базисной терапии ИнГКС. Тем не менее нельзя исключать аддитивное влияние АГП при добавлении их к ИнГКС в отношении других назальных и неназальных симптомов, поэтому такой подход может рассматриваться как вариант жизнеспособной стратегии для больных без назальной обструкции [7].

С балльной оценкой симптома «заложенность носа» коррелировали также АПР у пациентов, получающих комбинированную и монотерапию ИнГКС. АПР позволяет дать объективную картину НОП (мл/с) и НС (Па/мл/с) для пациентов с АР до и после лечения и сравнить их с показателями лиц, не испытывающих проблем с носовым дыханием [8, 9].

Показатели риноманометрии здорового добровольца 34 лет без патологии верхних дыхательных путей представлены на рис. 3.

Рис. 4. Уменьшение НС к 35-му дню по сравнению с исходным уровнем в исследуемых группах ($p < 0,05$) и сравнение эффективности влияния дополнительной терапии между 1-й (ФП + АГП) и 2-й (ФП + плацебо) группой пациентов на показатели назального сопротивления при АПР до и после лечения (Па/мл/с); различие в результатах вне пределов статистической достоверности, $p > 0,05$.



НОП для правого носового хода составил 568 мл/с, для левого – 564 мл/с. НС в обоих носовых ходах было одинаковым – 0,26 Па/мл/с. Суммарный НОП составил 1132 мл/с.

Представленный график АПР демонстрирует отсутствие признаков назальной обструкции.

При проведении АПР у пациентов с пыльцевой аллергией для удобства расчета были использованы средние показатели НС для 1 и 2-й групп обследуемых, поскольку аллергический процесс характеризуется двусторонним поражением слизистой оболочки носа. Исходные показатели НС у больных АР были высокими по сравнению со здоровыми добровольцами и составляли $0,87 \pm 0,16$ и $0,91 \pm 0,11$ Па/мл/с соответственно в группе, рандомизированной для монотерапии ФП и комбинированной терапии. Назначенная терапия по сравнению с исходным уровнем к 35-му дню исследования сопровождалась снижением НС до $0,26 \pm 0,15$ и $0,27 \pm 0,10$ Па/мл/с ($p < 0,05$) в группе монотерапии и комбинированной терапии соответственно.

Таким образом, терапия ИнГКС приводила к уменьшению симптомов воспаления, восстановлению проходимости назальных путей, что отмечают и другие исследователи [10].

При сравнении эффективности назначенной дополнительной терапии АГП на симптом «заложенность носа» (как и при балльной оценке симптома) между исследуемыми группами пациентов с помощью АПР не было установлено достоверных различий. У пациентов с комбинированной (ФП + АГП) и монотерапией (ФП + плацебо) во все дни наблюдения показатели в группах существенно не отличались; $p > 0,05$ (рис. 4).

Параллельно с уменьшением НС отмечалось увеличение суммарного НОП (СНОП). Данный показатель увеличился по сравнению с исходным уровнем как в первой, так и во второй группе ($p < 0,05$). Степень увеличения СНОП была сопоставимой в сравниваемых группах. В группе, получающей комбинированную терапию (ФП + АГП), СНОП увеличился с $473 \pm 51,6$ до $994 \pm 82,4$ мл/с, в группе, получающей ИнГКС без АГП, – с $504 \pm 64,2$ до $1008 \pm 85,5$ мл/с. Существенных различий между группами во все дни наблюдения не было, $p > 0,05$ между группами (рис. 5).

Таким образом, АПР позволяет в дополнение к традиционным методам оценки тяжести ринита более четко дифференцировать больных с разной степенью тяжести болезни [11], демонстрирует, что сезонный тип АР в Саратовской области имеет персистирующее течение, отличается высокой частотой среднетяжелых/тяжелых форм.

Для оценки влияния интраназальной терапии на нижние отрезки дыхательных путей, формирование бронхиальной обструкции изучались ключевые показатели функции

Рис. 5. Увеличение СНОП к 35-му дню по сравнению с исходным уровнем в исследуемых группах ($p < 0,05$) и сравнение эффективности влияния исследуемой терапии между 1 и 2-й группой пациентов на показатели СНОП при АПР до и после лечения (мл/с); различие в результатах вне пределов статистической достоверности, $p > 0,05$.

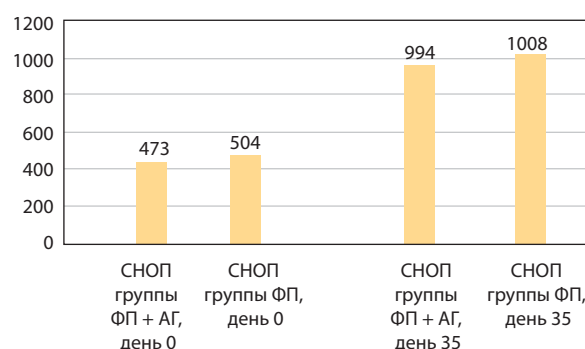


Рис. 6. Динамика показателей ПСВ (л/мин) на фоне разных терапевтических программ ($p < 0,05$).

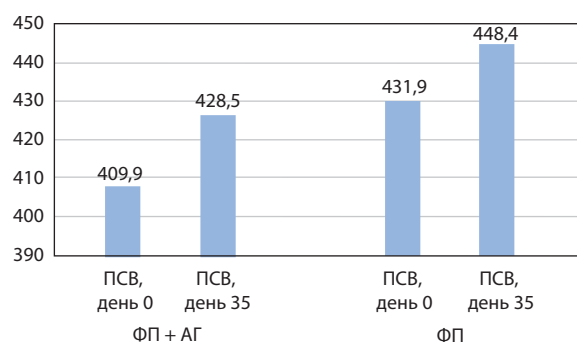
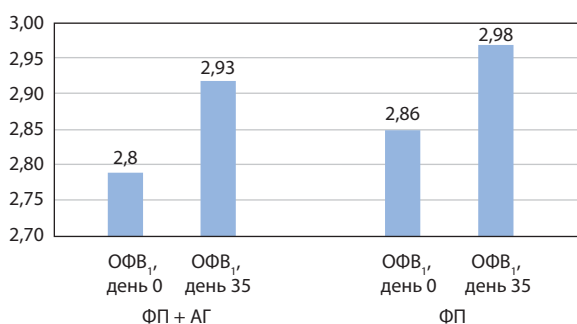


Рис. 7. Динамика показателей ОФВ₁ (л) на фоне разных терапевтических программ ($p < 0,01$).



внешнего дыхания для больных БА: пиковая скорость выдоха (ПСВ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), жизненная емкость легких и отношение ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких (индекс Тиффно). Было показано, что как в группе пациентов, получающих дополнительную комбинацию ФП и АГП, так и в группе, получавшей только ФП, проведенное лечение привело к улучшению показателей внешнего дыхания.

Среднее значение ПСВ в л/мин к 35-му дню лечения увеличилось (рис. 6). Такая динамика прослеживалась как в группе пациентов, получавших ИнГКС + АГП, так и в группе с монотерапией ФП. Выявлены статистически достоверные изменения ПСВ при определении величины среднего увеличения показателя разностным методом после завершения лечения в обеих группах ($p < 0,01$). Полу-

ченные данные свидетельствуют о достоверном увеличении ПСВ у больных с сочетанной патологией АР и БА, указывают на улучшение бронхиальной проходимости под влиянием проводимого лечения при восстановлении носового дыхания и уменьшении назальной обструкции.

При анализе ОФВ₁ (л) выявлена четкая тенденция к увеличению этого показателя после воздействия на назальную обструкцию ИнГКС. На рис. 7 представлена динамика роста ОФВ₁ к 35-му дню лечения по сравнению с исходным уровнем (когда больные БА получали только ИГКС, без лечения назальной обструкции). Увеличение ОФВ₁ под влиянием проводимого лечения в группах пациентов с сочетанной патологией (АР + БА) было достоверным ($p < 0,05$).

Жизненная емкость легких и индекс Тиффно у больных с сочетанной патологией в ходе лечения статистически значимых изменений не имели в обеих анализируемых группах.

Таким образом, ИнГКС ФП при интраназальном введении не только демонстрирует сильную местную противовоспалительную активность и влияние на назальную обструкцию, но является эффективным средством для уменьшения бронхиальной обструкции при коморбидных АР и БА. Эффективность терапии ФП в сочетании с АГП или без добавления АГП к ИнГКС (только ФП) была сопоставима.

Выводы

1. В клиническом исследовании на юго-востоке Поволжья (Саратовский регион) определяется высокая частота полсенсibilизации пациентов с АР, сочетанным с БА, причем доминирующими аллергенами является пыльца сорных трав, сроки паллиации которых достигают нескольких месяцев.
2. Пыльцевой АР имеет продолжительное среднетяжелое/тяжелое течение с преобладанием симптомов назальной обструкции.
3. Показаны высокие клиническая эффективность и безопасность интраназального спрея ФП, которые подтверждаются не только субъективной оценкой самих пациентов, но и объективными методами исследования степени обструкции верхних и нижних дыхательных путей с помощью АПР и спирометрии.
4. Терапия АР ИнГКС ФП способствует эффективному купированию назальной обструкции, а также положительно влияет на течение коморбидной патологии, улучшая в том числе и объективные показатели бронхиальной проходимости.
5. При добавлении к ИнГКС системного АГП эффективность терапии назального и бронхиального обструктивного синдрома существенно не меняется.
6. ИнГКС ФП хорошо переносится большинством пациентов, частота нежелательных явлений близка к таковой при приеме плацебо.

Заключение

Клиническая практика лечения АР предполагает совместное назначение АГП и топических глюкокортикостероидов. Существует длительный исторический опыт их применения. Однако до настоящего времени нет четкого обоснования по назначению этой лекарственной ассоциации. Терапевтическая ценность одновременного применения двух типов агентов при разных фенотипах болезни и разнооб-

разных клинических симптомах редко оценивалась. Рекомендации специалистов из США и большинства европейских государств определяют ИнГКС как 1-ю линию терапии при среднетяжелом и тяжелом АР. Для быстрого, эффективного и устойчивого контроля АР в рамках ступенчатого подхода используется добавление АГП к терапии ИнГКС.

Однако изменения средних показателей назальной и бронхиальной обструкции у пациентов со среднетяжелым/тяжелым АР и коморбидной астмой продемонстрировали значительное улучшение ($p < 0,05$) у всех пациентов на фоне терапии ФП, а в группе пациентов, получавших дополнительно лоратадин, не было значительного аддитивного эффекта. Полученные данные позволяют во многом преодолеть неоправданную полипрагмазию и назначение малоэффективных методов лечения. В связи с тем, что при назальной и бронхиальной обструкции добавление АГП обычно не дает дополнительных преимуществ, существует необходимость подбора другой адекватной терапии, отвечающей критериям эффективности и безопасности для пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., Гамова И.В., и др. Пыльцевая аллергия в Саратовской области. *Рос. аллергол. журн.* 2010; 1: 17–25 [Astafyeva NG, Udovichenko EN, Gamova IV, et al. Pollen allergy in Saratov region. *Russian Journal of Allergy.* 2010; 1: 17–25 (in Russian)].
2. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (4): 950–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
3. Хаитов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Рос. аллергол. журн.* 2020; 17 (1): 7–22 [Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, et al. ARIA 2019: algorithms for providing care for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy.* 2020; 17 (1): 7–22 (in Russian)]. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
4. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. *Guidance for industry.* 2018. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>. Accessed 26.08.2019.
5. Durham SR. Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. *Allergy.* 1999; 54 (Suppl. 57): 124–31.
6. Ratner PH, van Bavel JH, Martin BG, et al. A comparison of the efficacy of fluticasone propionate aqueous nasal spray and loratadine, alone and in combination, for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Fam Pract.* 1998; 47: 118–25.
7. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 152: 1–43. DOI: 10.1177/0194599814561600
8. Карпищенко С.А., Болознева Е.В., Мушников Ю.В. Передняя активная риноманометрия как метод оценки эффективности лечения пациентов ринологического профиля. *Folia Otorhinolaryngologiae.* 2016; 2: 4 [Karpishchenko SA, Bolozneva EV, Mushnikova YuV. Active anterior rhinomanometry, as an approach for measuring the efficiency of rhinological profile patients treatment. *Folia Otorhinolaryngologiae.* 2016; 2: 4 (in Russian)].
9. Clement PA, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology.* 2005; 43 (3): 169–79.
10. Рязанцев С.В., Будковская М.А., Артемьева Е.С. Дыхательная функция носа: современные подходы к диагностике и лечению патологических состояний. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 3 (9; II): 73–6 [Ryazantsev SV, Budkovskaya MA, Artemyeva ES. Respiratory function of the nose: modern approaches to the diagnosis and treatment of pathological conditions. *RMJ. Medical review.* 2019; 3 (9; II): 73–6 (in Russian)].
11. Cole P. Acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinol Suppl.* 2000; 16: 29–34.



Сравнительный анализ результатов кохлеарной имплантации под общей и местной анестезией у пациентов с коморбидной патологией

Х.М.А. Диаб^{✉1,2}, Н.А. Дайхес^{1,2}, А.М. Араби¹, О.А. Пашинина¹, Д.С. Кондратчиков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена актуальной проблеме – коррекции нарушений слуха у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Представлены результаты сравнительного анализа данных пациентов с соматическими заболеваниями, которым выполнена кохлеарная имплантация (КИ) по поводу сенсоневральной тугоухости 4-й степени и глухоты под местной анестезией (МА) и общей.

Материалы и методы. На базе ФГБУ «НМИЦО ФМБА России» проведена КИ под МА 10 больным с коморбидными заболеваниями, что представляло трудности для использования общей анестезии (основная группа). Все больные в ходе предоперационной подготовки ознакомлены с каждым этапом операции и с наглядными таблицами для поддержания контакта во время хирургического вмешательства. Группу контроля составили 10 пациентов, которым КИ выполнена под общим наркозом. КИ проводилась по стандартной методике. После операции осуществлен опрос пациентов обеих групп о субъективных ощущениях в ходе операции и в раннем послеоперационном периоде.

Результаты. КИ под МА занимает в среднем $18 \pm 5,2$ мин с учетом времени анестезии, что на $15 \pm 5,3$ мин меньше, чем при общей анестезии ($p < 0,001$). При выполнении КИ под МА определяются четкие пороги регистрации акустических рефлексов сухожилия стремениной мышцы, поскольку в этом случае исключается действие миорелаксантов. На фоне МА необходимый эффект достигался достаточно быстро, не отмечено повышения артериального давления до высоких цифр, пациенты отвечали на все знаки и вопросы, читая информацию с таблиц. Опрос пациентов выявил хорошую переносимость МА. В основной группе ранние послеоперационные симптомы испытывали меньшее число пациентов по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Продолжительность пребывания в стационаре пациентов основной группы составила в среднем 1,15 дня (от 1 до 3 дней), что достоверно меньше, чем в контрольной группе – от 3 до 7 дней, в среднем 4,05 дня ($p < 0,05$). При проведении КИ под МА ни у кого из пациентов не отмечено дестабилизации коморбидной патологии в послеоперационном периоде.

Заключение. КИ в условиях МА у пациентов с сопутствующей патологией имеет ряд преимуществ по сравнению с операцией под общей анестезией. Использование МА позволит повысить доступность КИ для коморбидных пациентов пожилого возраста и нивелировать риски общего наркоза.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, местная анестезия, пожилой пациент, коморбидность

Для цитирования: Диаб Х.М.А., Дайхес Н.А., Араби А.М., Пашинина О.А., Кондратчиков Д.С. Сравнительный анализ результатов кохлеарной имплантации под общей и местной анестезией у пациентов с коморбидной патологией. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 250–255. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200603

ORIGINAL ARTICLE

Comparative analysis of the results of cochlear implantation under general and local anesthesia in patients with comorbid pathology

Khassan M.A. Diab^{✉1,2}, Nikolai A. Daikhes^{1,2}, Aflaton M. Arabi¹, Olga A. Paschinina¹, Dmitrii S. Kondratchikov¹

¹National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to an urgent problem – the correction of hearing impairment in patients with concomitant diseases. The results of a comparative analysis of data from patients with somatic diseases who underwent cochlear implantation (CI) for severe to profound hearing loss of the fourth degree and deafness under local and general anesthesia are presented.

Materials and methods. On the basis of the National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, CI was performed under local anesthesia for 10 patients with concomitant diseases, which represented difficulties for the use of general anesthesia (main group). All patients in the preoperative stage precisely informed about each stage of the surgery and with the cue-cards (with questions) to maintain contact with them during CI. The control group consisted of 10 patients who underwent CI under general anesthesia. CI was performed according to a standard technique. After the operation, a survey of patients of both groups about subjective sensations during the operation and in the early postoperative period was carried out.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Диаб Хассан Мохамед Али – д-р мед. наук, зам. дир. по международной деятельности, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦО ФМБА России», проф. каф. оториноларингологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2790-7900

Дайхес Николай Аркадьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «НМИЦО ФМБА России», зав. каф. оториноларингологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: admin@otolar.ru; ORCID: 0000-0001-5636-5082

Араби Афлатон Мустафаевич – аспирант отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ «НМИЦО ФМБА России». E-mail: dr.aflatonarabi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3677-7095

✉Khassan M.A. Diab – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2790-7900

Nikolai A. Daikhes – D. Sci. (Med.), Professor, Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: admin@otolar.ru; ORCID: 0000-0003-2674-4553

Aflaton M. Arabi – Graduate Student, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia. E-mail: dr.aflatonarabi@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3677-7095

Results. CI under local anesthesia takes an average of 18 ± 5.2 min, taking into account the time of anesthesia, which is 15 ± 5.3 min less than with general anesthesia ($p < 0.001$). When performing CI under local anesthesia, clear thresholds for recording acoustic reflexes stapedial muscle are determined, since in this case the effect of muscle relaxants is excluded. Against the background of local anesthesia, the necessary effect was achieved rather quickly, there was no increase in blood pressure to high numbers, patients answered all the signs and questions by reading the information from the cue-cards. A survey of patients revealed a good tolerance to local anesthesia. The number of patients in the main group which had a complaints in the early postoperative period was less than in the control group ($p < 0.05$). The duration of hospital staying in patients of the main group averaged 1.15 days (from 1 to 3 days), which is significantly less than in the control group – from 3 to 7 days, on average 4.05 days ($p < 0.05$). When conducting CI under local anesthesia, none of the patients showed a destabilization of comorbidity pathology in the postoperative period.

Conclusion. CI under local anesthesia in patients with concomitant pathology has several advantages over general anesthesia. The use of local anesthesia will increase the availability of CI for elderly comorbid patients and mitigate the risks of general anesthesia.

Keywords: cochlear implantation, local anesthesia, elderly patient, comorbidity

For citation: Diab KMA, Daikhes NA, Arabi AM, Paschinina OA, Kondratchikov DS. Comparative analysis of the results of cochlear implantation under general and local anesthesia in patients with comorbid pathology. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 250–255. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200603

Введение

На сегодняшний день снижение слуха и глухота являются актуальной медико-социальной проблемой в связи с большой распространенностью как среди детского населения, так и у взрослых пациентов, а также высокими показателями инвалидизации и значимым снижением качества жизни. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. во всем мире 466 млн человек страдали нарушениями слуха, при этом 34 млн из них составляли дети. В Российской Федерации нарушения слуха имеются у 14% лиц в возрасте от 45 до 64 лет и у 35% – в возрасте от 75 лет и старше [1]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, среди людей старше 60 лет встречаемость тугоухости к 2050 г. увеличится до 22%.

В большинстве случаев скорректировать нарушения слуха возможно с помощью слухового аппарата, усиливающего звуки. Исключением являются случаи выраженного повреждения или утраты ребенком волосковых клеток в улитке, когда становится невозможным преобразование даже усиленных звуков в электрические сигналы, необходимые головному мозгу для восприятия звуковых волн. Однако данную проблему позволяет решить кохлеарный имплант. Первой кохлеарной имплантацией (КИ) считается операция французских ученых A. Djourno и Ch. Eyriès, которые в 1957 г. имплантировали во внутреннее ухо одноканальный имплант, позволяющий определять только наличие звука [2]. В последующие годы совершенствование методики КИ проводилось в направлении разработки многоканальных систем КИ, что позволило пациенту не только слышать звуки, но и воспринимать речь [3, 4].

Современный кохлеарный имплант представляет собой протезное устройство, установленное хирургическим путем и компенсирующее слуховую функцию посредством электрической стимуляции нерва улитки. Следует отметить, что при установке кохлеарного импланта ключевыми условиями являются сохранное анатомическое строение органа слуха и нормальное функционирование слухового нерва на всем протяжении, т.е. причиной нарушения слуха должна быть патология улитки [5]. Методика установки кохлеарного импланта хорошо отработана, устройство может имплантироваться под общим наркозом или местной анестезией (МА), длительность оперативного вмешательства обычно от 1 до 2 ч. Следует отметить, что КИ не имеет возрастных ограничений и может выполняться как совсем маленьким детям, так и пациентам пожилого и старческого возраста [5]. Учитывая тенденцию к старению населения России, неуклонно возрастает число пациентов

гериатрической группы, имеющих выраженные нарушения слуха. При этом у 10% людей пожилого возраста потеря слуха не поддается коррекции слуховыми аппаратами.

В работе F. Lin и соавт. продемонстрированы положительные результаты КИ у лиц пожилого возраста [6]. Однако пациенты пожилого возраста отличаются высокой коморбидностью, которая среди лиц в возрасте 65–74 лет составляет 62%, а у людей старше 85 лет достигает 82% [7]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что наличие сопутствующей патологии утяжеляет состояние пациентов, обуславливает трудности в лечении, ухудшает прогноз заболевания и увеличивает инвалидизацию больных. Кроме того, коморбидность у пациентов пожилого и старческого возраста создает определенные проблемы при проведении хирургических операций под общим наркозом, повышая риск интраоперационных осложнений. Потенциальную опасность для жизни больного имеет потеря контроля над анестезией, которая может вызвать развитие серьезных нарушений сердечного ритма, усилить кровотечение во время операции [8, 9], спровоцировать возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции, спутанности сознания и даже послеоперационного делирия [4, 10].

На сегодняшний день не разработан алгоритм реабилитации пациентов, имеющих высокую степень сенсоневральной тугоухости (4-я степень или глухота) и выраженную соматическую патологию, особенно при наличии противопоказаний к проведению больному общей анестезии, что и определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования – провести сравнительный анализ результатов КИ под общей анестезией и МА у лиц пожилого возраста.

Задачи исследования:

- 1) сравнить продолжительность КИ под МА и общей анестезией;
- 2) проанализировать длительность послеоперационного пребывания пациентов после КИ под МА и общей анестезией;
- 3) определить наличие ранних послеоперационных симптомов у больных после КИ под МА и общей анестезией;
- 4) изучить переносимость МА у больных на различных этапах КИ.

Материалы и методы

В исследование включены 20 пациентов с двусторонней сенсоневральной тугоухостью 4-й степени или глухотой,

Пасчинина Ольга Александровна – канд. мед. наук, рук. и зав. отд. науч. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ «НМИЦ ФМБА России». E-mail: Olga83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3608-2744

Кондратчиков Дмитрий Сергеевич – мл. науч. сотр. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа, ФГБУ «НМИЦ ФМБА России». E-mail: kondratchikov@gmail.com

Olga A. Paschinina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia. E-mail: Olga83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3608-2744

Dmitrii S. Kondratchikov – Res. Assist., National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medical-Biological Agency of Russia. E-mail: kondratchikov@gmail.com

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение	
	основная группа	контрольная группа
Число пациентов, n	10	10
Пол, мужчины/женщины, n	4/6	7/3
Средний возраст, лет	62	45
Вид оперативного вмешательства	КИ под МА и седацией	КИ под общей анестезией
Сторона вмешательства: правая/левая, n	9/1	6/4

Таблица 2. Структура сопутствующей патологии у пациентов, включенных в исследование

Заболевание	Частота, n			
	основная группа		контрольная группа	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Гипертоническая болезнь	4	5	2	3
Ишемическая болезнь сердца	2	2	2	1
Остеохондроз шейного отдела позвоночника	2	3	–	1
Сахарный диабет 2-го типа	1	2	2	–
Хроническая болезнь почек	1	1	–	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1	2	1	–
Состояние после черепно-мозговой травмы	1	2	2	1

Таблица 3. Содержание наглядных таблиц для пациентов во время проведения КИ под МА

Общая информация	Общие вопросы	Меры предосторожности на каждом этапе КИ
Пожалуйста, не двигайтесь! Постарайтесь потерпеть! Отвечайте словами! Это не опасно! Вам не нужно беспокоиться! Если будете ощущать боль, сразу говорите! Через несколько секунд этот дискомфорт/боль закончатся Операция будет завершена в ближайшее время	Как вы себя чувствуете? У вас кружится голова? Вам больно? Эту боль можно потерпеть?	Инфильтрация Мы вводим МА Будет несколько инъекций После анестезии временно может не двигаться половина лица, не будет закрываться глаз! Этап мастоидотомии Теперь вы почувствуете ощущение сверления Этап задней тимпанотомии Возможна болезненность (из-за работы бором в области лицевого нерва) Фиксация импланта Ретракция мягких тканей Введение электрода Сейчас почувствуете сильное головокружение, пожалуйста, сохраняйте спокойствие Тестирование импланта Сейчас будет проводиться тестирование импланта! Будете ощущать покалывание в ухе и звуковые сигналы «Пи»! Ушивание тканей Операция закончена

имеющие сопутствующую соматическую патологию. Больные находились на лечении в ФГБУ «НМИЦО ФМБА России». Пациенты разделены на 2 группы: в основной группе выполнена КИ под МА, в контрольной группе – под общей анестезией. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании Локального этического комитета ФГБУ «НМИЦО ФМБА России» (протокол №01/20 от 02.03.2020). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

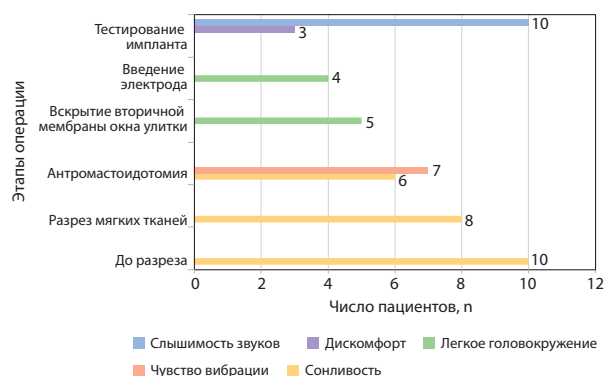
Структура коморбидной патологии у пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Всем пациентам проведено общеклиническое (клинические анализы крови и мочи, исследование системы гемостаза, биохимический анализ крови) и оториноларингологическое обследование (осмотр ЛОР-органов, акуметрия, отомикроскопия и эндовидеоотоскопия). Инструментальные методы исследования пациентов включали в себя камертональное исследование слуха, тональную пороговую аудиометрию, тимпанометрию, акустическую рефлексометрию, регистрацию коротколатентных слуховых вызванных потенциалов, отоакустическую эмиссию, электроэнцефалографию, электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию грудной клетки, спиральную компьютерную то-

мографию и магнитно-резонансную томографию височных костей, телеметрию слухового нерва, определение межэлектродного сопротивления. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Полученные данные статистически обработаны на персональном компьютере с использованием пакета программы Statistica 8.0.

В основной группе на подготовительном этапе особое внимание уделялось психологической подготовке и инструктажу пациента перед операцией. В предоперационном периоде с каждым пациентом основной группы проводилась ознакомительная беседа, в которой их проинформировали об особенностях и возможных осложнениях каждого этапа операции. Также больным были представлены наглядные таблицы, где содержалась информация о действиях хирурга и вопросы, необходимые для поддержания контакта с пациентом в ходе оперативного вмешательства. Больному во время операции необходимо было лишь читать информацию с табличек, на вопросы аккуратно кивать головой или произносить «Да» или «Нет». Содержание карточек для пациентов отражено в табл. 3.

Кроме того, предоперационная подготовка больных включала все необходимые мероприятия для контроля имеющихся сопутствующих заболеваний.

Рис. 1. Положение пациента в ходе КИ под МА.**Рис. 2. Субъективные ощущения пациентов на различных этапах КИ под МА (n=10).****Рис. 3. Установленный имплант с введением электродной решетки в улитку; черной стрелкой показан туннель между полостью сосцевидного отростка и зоной приема импланта. Введение импланта.**

В основной группе пациентов для МА применяли раствор 2% лидокаина. Общее количество инъецируемого раствора анестетика не превышало 7 мг/кг массы тела (20 мл в среднем для взрослого пациента) в сочетании с 1 мг адреналина и дексметомидином (Дексдор) за 15 мин до начала операции в дозе 0,6–0,7 мкг/кг в час внутривенно, что позволяло не использовать миорелаксанты в ходе операции. Все этапы операции проводились под контролем анестезиолога. Хирургическая тактика в обеих группах пациентов не отличалась и проводилась по классической методике под контролем операционного микроскопа OMPI Sensera S7 Karl Zeiss. Оперативное вмешательство включало предоперационную подготовку пациента, инфильтрацию местными анестетиками, заушный С-образный разрез мягких тканей, мастоидэктомию, заднюю тимпанотомию, экспозицию мембраны круглого окна (снятие свеса), подготовку туннеля между полостью

сосцевидного отростка и зоной приемника имплантата, установку приемника имплантата и винтовую фиксацию, вскрытие вторичной мембраны окна улитки, введение электродной решетки, тестирование импланта, ушивание мягких тканей.

На рис. 1 представлено положение пациента во время КИ под МА. Лицо пациента находится в типичном положении во время ушных операций. Для удобства стерильное операционное белье расположено таким образом, чтобы пациенту было удобно читать информацию с таблиц.

Результаты и обсуждение

Особенностью КИ у пациентов пожилого возраста являются повышенный риск развития осложнений после хирургического вмешательства и увеличение продолжительности операции, что обуславливает степень тяжести хирургической травмы и течение послеоперационного периода [1, 10]. Проведенный нами сравнительный анализ показал, что КИ под МА значительно сокращает время операции и занимает в среднем $18 \pm 5,2$ мин с учетом времени анестезии, что на $15 \pm 5,3$ мин меньше, чем при общей анестезии с интубацией и использованием миорелаксантов ($p < 0,001$). Следует отметить, что при выполнении КИ под МА определяются четкие пороги регистрации акустических рефлексов сухожилия стременной мышцы, поскольку в этом случае исключается действие миорелаксантов.

На фоне МА необходимый эффект достигался достаточно быстро, не отмечено повышения артериального давления до высоких цифр, не зафиксировано усугубление сопутствующих заболеваний, пациенты чувствовали себя удовлетворительно, отвечали на все знаки и вопросы, читая с таблиц. В основной группе пациентов изучена переносимость МА. Проанализированы наличие интраоперационных симптомов (сонливость, боль, головокружение, тошнота, рвота, чувство вибрации, дискомфорт) и субъективные данные пациентов с применением опросника. Полученные результаты отражены на рис. 2.

Анализ субъективных ощущений пациентов во время проведения КИ под МА показал, что ни на одном из этапов операции никто из пациентов не испытывал болевого синдрома. Как видно из рис. 2, до разреза мягких тканей, на этапе разреза и антростома больные ощущали сонливость. На этапе антростомии 70% пациентов испытывали чувство вибрации. На этапах вскрытия вторичной мембраны окна улитки и введения электрода в тимпанальную лестницу часть пациентов беспокоило незначительное головокружение (50 и 40% соответственно), при тестировании импланта 3 (30%) пациента жаловались на дискомфорт, все пациенты отметили слышимость звуков. Ни у одного из пациентов в ходе оперативного вмешательства не отмечено тошноты и рвоты. Большинство пациентов основной группы во время оперативного вмешательства находились в состоянии неглубокого сна, просыпаясь только в случае необходимости информирования их о ходе операции.

На рис. 3 показан установленный имплант с введением электродной решетки в улитку; черной стрелкой показан туннель между полостью сосцевидного отростка и зоной приема импланта.

В табл. 4 представлены результаты сравнения длительности операции, продолжительности послеоперационного периода и наличие ранних послеоперационных осложнений у пациентов после КИ под МА и под общей анестезией.

В основной группе пациентов определялся болевой синдром в области послеоперационной раны умеренной интенсивности, беспокоил пациентов в основном в 1-е сутки после операции и купировался приемом обычных анальгетиков на 3-и сутки. Всего 3 из 10 пациентов отметили головокружение легкой степени, которое на 3-и сутки послеоперационного периода купировалось самостоятельно. Ни у кого из больных не было тошноты и рвоты после операции.

Таблица 4. Сравнение длительности операции, продолжительности послеоперационного периода и наличия ранних послеоперационных осложнений в исследуемых группах пациентов

Показатель	КИ под МА (n=10)	КИ под общей анестезией (n=10)
Длительность операции, мин/среднее значение, диапазон*	18±5,2/15–25	33±10,5/40–60
Продолжительность периода послеоперационной госпитализации, дни/среднее значение, диапазон**	1,15/1–3	4,05/3–7
<i>Ранние послеоперационные симптомы, n (%)**</i>		
Болевые ощущения в области послеоперационной раны	10 (100)	10 (100)
Головокружение	3 (30)	6 (60)
Тошнота	–	6 (60)
Рвота	–	5 (50)
Боль при движениях головой	–	1 (10)
Гематома вокруг импланта	–	2 (20)
Парез лицевого нерва	–	–
Смещение импланта	–	–
Воспаление послеоперационных швов	–	–

*Статистически значимые отличия ($p < 0,001$); **статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Во всех случаях отсутствовали гематомы вокруг импланта, нарушения функции лицевого нерва, симптомы смещения тела импланта и воспаление послеоперационных швов. Таким образом, после операции под МА пациенты уже на 3-и сутки могли быть выписаны на амбулаторный этап, среднее пребывание в стационаре составило 1,15 дня, что достоверно меньше, чем в контрольной группе.

У всех пациентов, которым проведена КИ под общей анестезией, присутствовали ранние послеоперационные симптомы разной степени выраженности. Из основной группы 6 пациентов беспокоило умеренное головокружение, у 6 пациентов имела тошнота, которая в 5 случаях сопровождалась рвотой, у 2 больных отмечена гематома в области послеоперационной раны, один человек жаловался на боль при движениях головой. Данные симптомы купировались только на 5–7-й день после операции, средняя продолжительность стационарного пребывания пациентов после операции под общим наркозом составила 4,05 дня. Таким образом, у больных, которым КИ проведена под общей анестезией, достоверно чаще встречались ранние послеоперационные осложнения по сравнению с пациентами, перенесшими КИ под МА ($p < 0,05$).

Анализ показателей заживления послеоперационной раны и результатов слухоречевой реабилитации в послеоперационном периоде не выявил достоверных различий между пациентами основной и контрольной групп.

В целом полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [11, 12].

Следует отметить, что пациенты, которым проведена КИ под МА, высказали удовлетворенность результатами операции в большей степени, чем больные после операции под общей анестезией [10, 12]. Более того, опрос пациентов пожилого возраста показал, что при необходимости повторного вмешательства пациенты выберут КИ под МА [11]. Проведение КИ под МА у взрослых пациентов позволяет не только скорректировать нарушения слуха, но и повысить качество их жизни и способствовать интеграции в социум [1, 13].

В нашем исследовании при проведении КИ под МА ни у кого из пациентов не отмечено дестабилизации коморбидной патологии в послеоперационном периоде. По данным анкетирования, ни у одного из пациентов основной группы не возникло каких-либо сложностей в послеоперационном периоде.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют выделить ряд преимуществ КИ в условиях МА по сравнению с

общей анестезией у пациентов с сопутствующей патологией. К ним относятся: меньшая инвазивность процедуры, отказ от миорелаксантов, сокращение продолжительности операции с возможностью перевода пациента в палату с общим режимом; возможность диагностики патологической стимуляции лицевого нерва; быстрое восстановление общего состояния больного; уменьшение срока послеоперационного периода; отсутствие интра- и послеоперационных осложнений, обусловленных анестезией; фармакоэкономическая выгода. Особо следует подчеркнуть, что в ходе КИ под МА пациент находится в сознании, что позволяет оценивать его состояние непосредственно в ходе операции, проводить тестирование импланта и анализировать слуховое восприятие пациента при подаче звуковых сигналов. При использовании МА в раннем послеоперационном периоде пациентов не беспокоят тошнота и рвота, что делает возможным самостоятельный прием больным рекомендованной ему фармакотерапии сопутствующей патологии. Использование МА позволит повысить доступность КИ для коморбидных пациентов пожилого возраста и нивелировать риски общего наркоза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

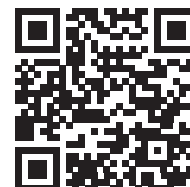
Литература/References

1. Староха А.В., Балакина А.В., Литвак М.М., и др. Особенности кохлеарной имплантации у пожилых пациентов. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13 (1): 122–8 [Starokha AV, Balakina AV, Litvak MM, et al. Osobennosti kokhlearnoy implantatsii u pozhiykh patsientov. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2014; 13 (1): 122–8 (in Russian)].
2. Таварткиладзе Г.А. История кохлеарной имплантации. *Вестник оториноларингологии*. 2016; 6: 4–8 [Tavartkiladze GA. Istoriya kokhlearnoy implantatsii. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016; 6: 4–8 (in Russian)]. DOI: 10.17116/otorino20168164-8
3. Кузовков В.Е., Пудов В.И., Клячко Д.С. История многоканальной кохлеарной имплантации. *Рус. мед. журн.* 2017; 23: 1720–4 [Kuzovkov VE, Pudov VI, Klyachko DS. Istoriya mnogokanal'noy kokhlearnoy implantatsii. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 23: 1720–4 (in Russian)].
4. Alzahrani F, Martin C, Bobillier A, et al. Combined local anesthesia and monitored anesthesia care for cochlear implantation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2014; 131 (4): 261–2.
5. Ласцир Р, Ашendorf А. Кохлеарная имплантация. *Медицинский совет*. 2011; 3 (4): 15–8 [Lastsig R, Ashendorf A. Kokhlearnaya implantatsiya. *Meditsinskiy sovet*. 2011; 3 (4): 15–8 (in Russian)].
6. Lin FR, Chien WW, Lingsheng Li, et al. Cochlear implantation in older adults. *Medicine*. 2012; 91: 229–41. DOI: 10.1097/MD.0b013e31826b145a
7. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;

- 18 (1): 5–66 [Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoy praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019; 18 (1): 5–66 (in Russian)].
8. Hamerschmidt R, Mocellin M, Gasperin A, et al. Local anesthesia for cochlear implant surgery: a possible alternative. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76 (5): 561–4.
9. Рязанов В.Б., Диаб Х.М., Дайхес Н.А., и др. Особенности анестезиологического пособия при операции кохлеарной имплантации в педиатрии. *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61 (4): 272–4 [Ryazanov VB, Diab KhM, Daykhes NA, et al. Osobennosti anesteziologicheskogo posobiya pri operatsii kokhlearnoy implantatsii v pediatrii. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2016; 61 (4): 272–4 (in Russian)].
10. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Рязанов В.Б., и др. Кохлеарная имплантация под местной анестезией с применением Дексдор. *Голова и Шея. Российский журнал*. 2019; 7 (4): 53–60 [Diab KhM, Daykhes NA, Ryazanov VB, et al. Kokhlearnaya implantatsiya pod mestnoy anesteziyey s primeneniem deksdor. *Golova i Sheya. Rossiyskiy zhurnal*. 2019; 7 (4): 53–60 (in Russian)]. DOI: 10.25792/HN.2019.7.4.53–60
11. Kecskeméti N, Szönyi M, Küstel M, et al. Cochlear implantation under local anesthesia: a possible alternative for elderly patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276 (6): 1643–7. DOI: 10.1007/s00405-019-05407-7
12. Dietz A, Wüstfeld M, Niskanen M, et al. Cochlear Implant Surgery in the Elderly: The Feasibility of a Modified Suprameatal Approach Under Local Anesthesia. *Otol Neurotol* 2016; 37 (5): 487–91. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001025
13. Pateron B, Bakhos D, Bordure P, et al. Implantation cochléaire sous anesthésie locale potentialisée. *Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale* 2014; 131 (4): 29–68. DOI: 10.1016/j.aforl.2014.07.087

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии

С.В. Рязанцев, С.С. Павлова[✉], С.А. Еремин, В.Д. Горпинич

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Боль в горле – один из наиболее частых поводов обращения к врачу и назначения нерациональной антибактериальной терапии. Причин этому множество – от трудностей этиологической диагностики и развития рецидивов и возможных тяжелых осложнений до личностного отношения врачей и пациентов к выбору лечения. Вместе с тем вопрос антибиотикорезистентности, побочных эффектов, связанных с назначением антибактериальной терапии, является одной из важнейших проблем современного здравоохранения во всем мире. Сложности в процессе клинического наблюдения пациентов, особенности течения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки – факторы, требующие постоянного совершенствования методов оказания медицинской помощи. Существенную роль при лечении боли в горле играют антисептики. Так, один из антисептиков, применяемых местно, эффективность которого доказано в клинических исследованиях, – препарат Стрепсилс, в состав которого входят 2,4-дихлорбензиловый спирт и амилметакрезол. Результаты клинических исследований препарата свидетельствуют о его положительном эффекте у пациентов с острым фарингитом, что позволяет рекомендовать шире включать в комплекс лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки данный комплексный антисептический препарат.

Ключевые слова: боль в горле, антибиотики, антисептики, инфекционно-воспалительные заболевания глотки, микробиом глотки, топическая терапия, амилметакрезол, дихлорбензиловый спирт

Для цитирования: Рязанцев С.В., Павлова С.С., Еремин С.А., Горпинич В.Д. Антисептики как альтернатива системной антибактериальной терапии. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 256–260. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200774

REVIEW

Antiseptics as an alternative to systemic antibiotic therapy

Sergey V. Ryazantsev, Svetlana S. Pavlova[✉], Sergey A. Eremin, Valery D. Gorpinich

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Sore throat is one of the most frequent reasons for going to the doctor and prescribing irrational antibacterial therapy. The reasons for this are many – from the difficulties of etiological diagnosis and the development of relapses and possible severe complications to the personal attitude of doctors and patients to the choice of treatment. At the same time, the issue of antibiotic resistance, side effects associated with the appointment of antibacterial therapy, is one of the most important problems of modern health care around the world. Difficulties in the process of clinical observation of patients, the peculiarities of the course of infectious and inflammatory diseases of the pharynx are factors requiring constant improvement of methods of providing medical care. Antiseptics play a significant role in the treatment of sore throat, exceeding the frequency of use of antibiotics. So, one of the antiseptics used topically, the effectiveness of which has been proven in clinical studies, is Strepsils, which includes 2,4-dichlorobenzyl alcohol and amylmetacresol. The results of clinical studies of the drug indicate its positive effect in patients with sore throat. All this things allow us to recommend that this complex antiseptic be more often included in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx.

Keywords: sore throat, antibiotic, antiseptics, infectious and inflammatory diseases of the pharynx, throat microbiome, topical therapy, amylmetacresol, dichlorobenzyl alcohol

For citation: Ryazantsev SV, Pavlova SS, Eremin SA, Gorpinich VD. Antiseptics as an alternative to systemic antibiotic therapy. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (3): 256–260. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200774

Острые воспалительные заболевания ЛОР-органов являются одной из самых частых причин обращения за первичной и специализированной медицинской помощью. Широкая распространенность разных оториноларингологических нозологий отмечается медицинским сообществом по всему миру. Немалую долю в структуре этих патологий занимают воспалительные заболевания глотки, такие как фарингит или тонзиллофарингит [1–3].

Боль в горле значительно снижает качество жизни пациентов. Понятно желание больного человека, испытывающего болевые ощущения при обычных бытовых действиях, таких как прием пищи, питье, проглатывание слюны, как можно скорее получить адекватное лечение, снижающее его страдания и позволяющее как можно быстрее поправиться. Такое желание пациента может обуславливать активный поиск методов лечения, желание обратиться к специалисту

Информация об авторах / Information about the authors

Рязанцев Сергей Валентинович – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научно-координационной работе ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-1710-3092

[✉]**Павлова Светлана Сергеевна** – врач-оториноларинголог, мл. науч. сотр. организационно-методического отд. ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: s-ultraviolet@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9976-3830

Еремин Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: eremin-lor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2344-9199

Горпинич Валерий Дмитриевич – ординатор второго года обучения отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: gvalera251@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7561-9188

Sergey V. Ryazantsev – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-1710-3092

[✉]**Svetlana S. Pavlova** – otorhinolaryngologist, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: s-ultraviolet@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9976-3830

Sergey A. Eremin – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: eremin-lor@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2344-9199

Valery D. Gorpinich – resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: gvalera251@bk.ru; ORCID: 0000-0002-7561-9188

за помощью. Появление новых жалоб или усиление имеющихся, в свою очередь, может приводить к нерациональному лечению, в частности к чрезмерному использованию системной антибактериальной терапии (АБТ) в амбулаторной практике [4].

Еще более 45 лет назад предпринимались попытки определить наиболее ценные жалобы пациента среди их множества для обоснованного назначения АБТ.

В 1975 г. B. Walsh и соавт. предложили первую шкалу для оценки фарингита у взрослых, а в 1977 г. B. Breese разработал аналогичную шкалу для детского возраста. В процессе набора клинических данных эти шкалы претерпевали эволюцию. Так, в 1981 г. R. Center предложил более удобную шкалу для взрослых с симптомами боли в горле. Но наиболее известной на текущий момент является разработанная в 1998 г. шкала Mclsaac (МакАйзек), представляющая модифицированную шкалу Center, более пригодную для применения у пациентов любого возраста с жалобами на боли в горле. Внедрение клинической шкалы в диагностику при лечении фарингита привело к снижению на 64% частоты необоснованного назначения системных антибактериальных препаратов [5]. Несмотря на это, проблема нерационального чрезмерного назначения антибиотиков сохраняется до сих пор.

После активного поиска информации в современных базах данных, таких как PubMed, Medline, Scopus, Google scholar, eLIBRARY, мы составили представление о применении АБТ по поводу воспалительных заболеваний глотки и возможностях предоставления пациенту альтернативного лечения для сокращения нерационального использования антибиотиков, профилактики резистентности к ним бактериальных возбудителей.

При лечении пациентов с болью в горле в лечебной практике разных стран мира антибиотики по-прежнему широко используются амбулаторным звеном. Так, от 40 до 86% пациентов во многих странах мира с диагнозом «острый тонзиллофарингит» получают АБТ, но только 23% из них – в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Избыточное назначение, ошибки выбора соответствующей АБТ и нарушение комплаентности – основные характеристики несоответствия современным стандартам и клиническим рекомендациям разных стран. При этом отмечается, что нерациональное использование АБТ чаще встречается при лечении тонзиллита, чем фарингита, и обусловлено комплексом объективных и субъективных причин, включающих личностное отношение врачей и пациентов [2, 3, 6].

В американском руководстве по рациональному применению антибиотиков при остром фарингите у взрослых отмечается, что в США антибиотики применяются у 75% взрослых пациентов с острым фарингитом, хотя этиология острого фарингита в большинстве случаев вирусная и только у около 5–15% взрослых пациентов заболевание вызвано β -гемолитическим стрептококком группы А (group A β -hemolytic 31 streptococcus) [3]. Исходя из этих данных видно, что до сих пор применение АБТ не оправдано в подавляющем большинстве случаев.

Также на применение системной АБТ накладывают свои особенности способности микроорганизмов формировать биопленки. Биопленки – это микробные сообщества, которые прикрепляются к биотическим или абиотическим поверхностям, а клетки внутри биопленки заключены в самопроизвольный матрикс, что препятствует проникновению в них экзогенных веществ. Биопленки важны с медицинской точки зрения, потому что они вовлечены в патогенез многочисленных бактериальных инфекций, которые трудно успешно искоренить с помощью антибиотиков. Важно признать, что, находясь в биопленке, патогенные бактерии используют механизмы толерантности и устойчивости, чтобы противостоять антимикробным препаратам, что, в свою очередь, может потребовать более длитель-

ного лечения, увеличения дозы препарата или его замены. Антибиотики, подавляя бактериальные инфекции, могут вызвать диарею, сыпь и другие неблагоприятные эффекты, а при недостаточной их концентрации может быстрее выработаться резистентность к ним [6, 7]. Использование АБТ негативно влияет, в частности, на желудочно-кишечный тракт: измененный микробиом под действием антибиотиков не может выполнять жизненно важные функции, такие как пищеварительная, синтетическая, а также обеспечение колонизационной резистентности и регуляции иммунной системы организма. Системные эффекты антибиотикотерапии различны, а спектр патологических состояний и дисбиозопосредованных состояний включает метаболические (ожирение, диабет 1 и 2-го типа), иммунологические (атопический дерматит, бронхиальная астма) заболевания, а также повышенную восприимчивость к развитию инфекционных заболеваний (повышенный риск развития *Clostridium difficile*-обусловленных заболеваний, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, а также *Candida*) [8, 9]. Отрицательные последствия антибиотикотерапии заставляют задуматься о рационализации подхода к лечению.

Согласно систематическому обзору Cochrane, боль в горле – одна из самых частых причин обращения за медицинской помощью. При этом ремиссия в большинстве наблюдений происходит спонтанно, так что реконвалесценция не зависит от лечения. Однако отношение пациентов к этой проблеме может отличаться от взглядов медицинского сообщества. Установлено, что пациенты в меньшей степени, чем врачи, склонны считать, что симптом боли в горле характеризуется склонностью к спонтанной ремиссии. Также они в большей степени склонны считать, что при кашле и боли в горле необходимо применение антибиотиков, которые, как они считают, способствуют ускорению выздоровления. Для изменения сложившегося мнения больному может быть достаточно адекватной аналогии. В отношении применения антибиотиков при боли в горле в Cochrane были приведены следующие выводы: в развитых странах предупредить возникновение гнойных и негнойных осложнений при боли в горле можно лишь путем назначения антибиотиков большому числу пациентов, которым они не показаны [4, 6].

Проблема рационального использования АБТ у иммунокомпетентных взрослых пациентов с острым фарингитом без тяжелой коморбидности является неотъемлемой частью современных клинических рекомендаций по ведению пациентов с болью в горле [10].

Она базируется на данных о частом отсутствии эффективности местных антибактериальных средств при лечении боли в горле, а также обусловлена повсеместным ростом резистентности бактериальной флоры к антибиотикам вследствие их часто нецелесообразного применения. В том числе опасность представляет развитие перекрестной резистентности к антибиотикам сапрофитной микрофлоры человека в других органах и системах или появление устойчивых штаммов особо опасных инфекций [11].

Учитывая актуальность проблемы повсеместного роста резистентности бактериальной флоры к антибиотикам, обусловленной частью и, в ряде случаев, нерациональным назначением, пересмотр схем АБТ у иммунокомпетентных взрослых пациентов с острым фарингитом без тяжелой коморбидности является основной целью современных клинических рекомендаций по ведению данной группы пациентов [12]. Эффективность местных антибактериальных средств в современной литературе оспаривается, и проблема рационального использования данной группы при лечении боли в горле до сих пор остается дискуссионной [11]. Поэтому назначаемая терапия при боли в горле должна облегчать состояние пациента и в первую очередь снижать болевые ощущения [6].

Важную роль в лечении боли в горле при отсутствии показаний к назначению системной АБТ играет применение симптоматических анальгетиков/антипиретиков, а также «домашних» средств – полоскания, леденцы, лед и другие отвлекающие методы.

Одним из таких симптоматических анальгетиков является Стрепсилс Интенсив. В его состав входит флурбипрофен, который относится к ингибиторам циклооксигеназы-1 и -2, блокирует реакции арахидонового каскада и нарушает синтез простагландинов и тромбксана А₂.

Стрепсилс Интенсив значительно снижает болевой синдром, облегчая состояние пациента. Его эффективность в купировании болевого синдрома при острой боли в горле доказана в исследованиях [13].

Существенную роль, превосходящую по частоте применения антибиотиков, при лечении острых фарингитов играют антисептики. Антисептики – класс химических препаратов (противомикробных агентов), которые уничтожают или подавляют рост бактерий и других микроорганизмов путем физического воздействия, но являются нетоксичными для кожи и слизистых оболочек человеческого тела.

Основными требованиями к антисептическим препаратам, имеющим контакт со слизистой оболочкой, являются:

- широкий спектр антимикробного действия, желательно включающий противовирусную активность;
- отсутствие токсического эффекта;
- низкая скорость абсорбции со слизистых оболочек;
- низкая аллергенность;
- отсутствие значимого раздражающего эффекта на слизистую [11].

Этим критериям отвечают антисептические препараты на основе спиртов: фенола, бензола и др., в частности, с антисептической целью часто используют амилметакрезол и дихлорбензиловый спирт.

Амилметакрезол является антисептиком, производным фенола, обладает противомикробным действием, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Амилметакрезол, или 6-пентил-м-крезол, также известен как дезинфицирующее средство, используемое в эликсирах для полоскания рта или в таблетках в комбинации с 2,4-дихлорбензиловым спиртом для лечения инфекций полости рта.

Дихлорбензиловый спирт является производным бензола. Вызывает обезвоживание (дегидратацию) клеток микроорганизмов, а также оказывает прямое действие на коронавирусы и респираторные синцитиальные вирусы. Коагулирует белки клеток микроорганизмов, оказывает противогрибковое действие, активен (in vitro) против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Также дихлорбензиловый спирт взаимодействует с липидами клеточных мембран, чем объясняется эффективность против бактерий и грибов. При длительном его применении не происходит снижения его эффективности. Дихлорбензиловый спирт быстро всасывается и быстро выводится из организма. Он метаболизируется с образованием 2,4-дихлорбензойной кислоты, которая выводится почками как соединение глицина или в виде кислоты.

Наиболее часто встречается комбинация препаратов, усиливающая или дополняющая антибактериальные свойства друг друга. На территории Российской Федерации широко известен препарат Стрепсилс, представляющий собой комбинацию амилметакрезола и 2,4-дихлорбензилового спирта [14, 15]. Его терапевтические свойства активно используют для лечения острых фарингитов, тонзиллофарингитов и других воспалительных заболеваний горла, в том числе в послеоперационном периоде. Согласно данным G. Westmann и соавт., полученным на основании активного изучения медицинских статей, пастилки с амилметакрезолом и 2,4-дихлорбензиловым спиртом могут быть безопасным вариантом лечения у пациентов с неосложненной болью в

горле, которые ищут варианты местного лечения и ценят умеренный дополнительный эффект по сравнению с немедикаментозными леденцами [16].

В исследованиях с участием 150 и 100 пациентов отмечается позитивная роль Стрепсилса как препарата для снижения послеоперационной боли в горле и охриплости голоса, посттравматического стресса у курильщиков, поступающих на операцию под общей анестезией с интубацией трахеи. Стрепсилс перед операцией снижает частоту возникновения таких послеоперационных состояний, как кашель, облегчая и уменьшая его, значительно снижая частоту болей в горле. Исследователи отмечают, что препарат может быть использован как простая и экономичная мера для уменьшения симптомов послеоперационных симптомов больного горла и повышения удовлетворенности пациентов [17, 18].

Помимо бактерицидной активности, благодаря наличию спирта, может возникать противовирусный эффект in vitro [11]. В частности, в исследовании 2017 г. M. Morokutti-Kurz и соавт. Стрепсилс был протестирован на эффективность против представителей респираторных вирусов, вызывающих боль в горле, и была отмечена умеренная активность препарата в отношении РНК-риновируса (HRV1a) [19].

Соединение 2,4-дихлорбензиловый спирт также известно как противогрибковое средство. Согласно исследованию L. Gáspár и соавт. таблетки для рассасывания с содержанием действующего вещества амилметакрезол/дихлорбензиловый спирт вполне адекватно позволяют купировать не только объективную, но и субъективную симптоматику острого фарингита, что особенно важно, учитывая психологическое состояние пациента в условиях отсутствия системной АБТ [20].

Немаловажным является возможность применения препаратов во время беременности или кормления грудью. Особенно актуально применение местной терапии в условиях токсического эффекта системной АБТ у этих групп пациентов. В исследовании M. Berkovitch и соавт. отмечено, что при применении Стрепсилса во время беременности не отмечено повышения вероятности развития пороков развития, самопроизвольных аборт или снижения массы тела ребенка при рождении. Но следует отметить, что исследование не является крупномасштабным и включает 108 наблюдений, поровну разделенных на основную группу (54 пациента), принимавшую Стрепсилс, и контрольную группу (54 пациента), принимавшую препараты с доказанным отсутствием тератогенного эффекта [21].

Согласно исследованию С.В. Рязанцева и соавт. пациенты отмечали, что использование таблеток для рассасывания Стрепсилс уменьшает ощущение инородного тела, устраняет боль, першение и раздражение в глотке [22].

Выводы

Исходя из представленных данных АБТ при неосложненном течении боли в горле, не проходящей по характеристикам на заболевания, вызванные β-гемолитическим стрептококком, представляется нецелесообразной, учитывая системные токсические эффекты антибактериальных препаратов. Однако во всем мире данная тактика является крайне распространенной, что порождает порочную практику избыточного назначения антибиотиков и приводит к росту антибиотикорезистентности. Учитывая психоэмоциональное состояние пациента, вызванное ухудшением качества жизни из-за острой боли в горле, врач не вправе оставить пациента без терапии. В решении этой дилеммы на помощь специалисту приходят препараты с антисептическим и анальгезирующим эффектом для местного, топического применения.

Рассматривая эффекты препаратов для перорального применения на основе типичного представителя, такого как Стрепсилс, можно отметить, что позитивные терапевтические свойства охватывают антисептический, противогрибковый

эффекты. В том числе отмечается умеренный противовирусный эффект препарата.

Пациенты при применении Стрепсилса отмечают снижение фарингеального дискомфорта и боли в горле. Исследования доказывают профилактическую ценность Стрепсилса для предотвращения таких послеоперационных симптомов, как осиплость, кашель, боль в горле, возникающих в послеоперационном периоде, в том числе после интубационного наркоза. Немаловажным является отсутствие тератогенного эффекта при применении данного препарата у беременных.

Рекомендуется назначать Стрепсилс широкой группе пациентов при первых симптомах респираторных заболеваний, сопровождающихся болью в горле, а также рекомендовать препарат для предоперационной и послеоперационной профилактики фарингальных проявлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Choby BA. Diagnosis and treatment of streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician* 2009; 79 (5): 383–90. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2013; 88 (4): 222. PMID: 19275067
- Van der Velden AW, Sessa A, Altiner A, et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res*. 2020; 11: 91–102. DOI: 10.2147/POR.S255872
- ESCMID Sore Throat Guideline Group, Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 (Suppl. 1): 1–28. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03766.x
- Осипова В.В. Боль: психологические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 2 (1): 4–9 [Osipova VV. Pain: psychological aspects. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2010; 2 (1): 4–9 (in Russian)].
- Дьяченко С.В., Слободенюк Е.В., Дьяченко В.Г. Организация антибактериальной терапии распространенных заболеваний. Учебное пособие. Под ред. Е.В. Слободенюк. Хабаровск: Изд. центр ГОУ ВПО ДВГМУ, 2010 [Dyachenko SV, Slobodenyuk EV, Dyachenko VG. Organization of antibacterial therapy of common diseases. Textbook. Ed. EV Slobodenyuk. Khabarovsk: Publishing house of the Center of the State Educational Institution of Higher Professional Education, DVSMU, 2010 (in Russian)].
- Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11: CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999; 284 (5418): 1318–22. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318
- Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet*. 2003; 361: 512–19. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0
- Holmes E, Loo RL, Stamler J et al. Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature*. 2008; 453: 396–400. DOI: 10.1038/nature06882
- Essack S, Bell J, Burgoyne DS, et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther*. 2019; 44 (6): 829–37. DOI: 10.1111/jcpt.13012
- McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12: 147–79.
- Oxford JS, Lambkin R, Gibb I, et al. A throat lozenge containing amyl meta cresol and dichlorobenzyl alcohol has a direct virucidal effect on respiratory syncytial virus, influenza A and SARS-CoV. *Antivir Chem Chemother*. 2005; 16 (2): 129–34.
- Watson N, Nimmo WS, Christian J, et al. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2000; 54 (8): 490–6. Erratum in: *Int J Clin Pract*. 2000; 54 (10): 686. PMID: 11198725
- Sheldon AT Jr. Antiseptic "resistance": real or perceived threat? *Clin Infect Dis*. 2005; 40 (11): 1650–6.
- Wingate D. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. *Gut*. 1984; 25. DOI: 10.1136/gut.25.4.432-a. page549-561
- Weckmann G, Hauptmann-Voß A, Baumeister SE, et al. Efficacy of AMC/DCBA lozenges for sore throat: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2017; 71 (10). DOI: 10.1111/ijcp.13002
- Gupta A, Agrawal S, Sharma JP. Evaluation of preoperative Strepsils lozenges on incidence of postextubation cough and sore throat in smokers undergoing anesthesia with endotracheal intubation. *Saudi J Anaesth*. 2014; 8 (2): 244–8. DOI: 10.4103/1658-354X.130737
- Ebneshahidi A, Mohseni M. Strepsils® tablets reduce sore throat and hoarseness after tracheal intubation. *Anesth Analg*. 2010; 111 (4): 892–4. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181d00c60
- Morokutti-Kurz M, Graf C, Prieschl-Grassauer E. Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol, hexylresorcinol, or carrageenan lozenges as active treatments for sore throat. *Int J Gen Med*. 2017; 10: 53–60. DOI: 10.2147/IJGM.S120665
- Gáspár L, Szmrtyka A, Turi J, et al. Benzylalcohol- és amyl-m-cresol-tartalmú szájfertőtlenítő szer (Strepsils) alkalmazásával szerzett klinikai tapasztalataink sztomatológiai körképekben [Clinical experience with the use of benzylalcohol and amyl-m-cresol (Strepsils) in stomatological diseases]. *Fogorv Sz* 2000; 93 (3): 83–90. Hungarian. PMID: 10769492
- Berkovitch M, Greenberg R, Gendler L, et al. Sore Throat Treatment during Pregnancy: A Prospective, Controlled, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2002; 22 (2): 135–9. DOI: 10.2165/00044011-200222020-00008
- Рязанцев С.В., Павлова С.С. Современные возможности топической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки. *Медицинский совет*. 2020; 6: 14–20 [Ryazantsev SV, Pavlova SV. Modern possibilities of topical therapy of upper respiratory tract and throat infectious inflammatory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020; 6: 14–20 (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-6-14-20

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU



Долгий COVID-19

Ю.Г. Белоцерковская[✉], А.Г. Романовских, И.П. Смирнов, А.И. Синопальников

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Термин «долгий COVID-19» описывает долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Пациенты с тяжелой формой COVID-19, нуждающиеся в госпитализации, а также те, которые наблюдаются амбулаторно с легкими клиническими формами заболевания, часто отмечают персистирующие неделями и месяцами усталость, одышку, разнообразные боли, кашель и другие респираторные и внелегочные симптомы. Общепринятые временные рамки, которые разграничивают продолжительность острой и подострой фазы инфекции от долгого COVID-19, составляют 28 дней. В статье описываются длительность и особенности течения клинических нарушений, вызванных COVID-19 и сохраняющихся после завершения острой фазы заболевания. Кроме того, приводятся имеющиеся на сегодняшний день представления о причинах долгосрочных последствий и возможностях медикаментозной и нефармакологической коррекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, долгий COVID-19, постковидный синдром, осложнения COVID-19, лечение COVID-19

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805

REVIEW

Long COVID-19

Yulia G. Belotserkovskaya[✉], Anna G. Romanovskikh, Igor P. Smirnov, Alexander I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The term “long COVID-19” describes the long-term effects of the novel coronavirus infection COVID-19. Patients with severe COVID-19 who require hospitalization, as well as those who are on outpatient treatment with mild clinical forms of the disease, often report persistent fatigue, shortness of breath, pain, cough and other respiratory and extrapulmonary symptoms for weeks and months. The generally accepted time frame that separates the duration of the acute and subacute phase of infection from the long COVID-19 is 28 days. The article describes the duration and the course of clinical disorders caused by COVID-19 and their persisting after the end of the acute phase of the disease. In addition, the current understanding of the causes of long-term consequences and the possibilities of drug and non-pharmacological correction are presented.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, long COVID-19, post-COVID-19 syndrome, complications of COVID-19, treatment of COVID-19

For citation: Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805

Введение

Термин «долгий COVID-19» (#LongCovid) впервые использован в социальной сети 20.05.2020 доктором Элизой Перего из Ломбардии (Италия), перенесшей новую коронавирусную инфекцию, для описания своей истории борьбы с разнообразными, волнообразно меняющимися симптомами заболевания на протяжении нескольких месяцев [1]. Всего за несколько недель термин приобрел популярность, и уже в июне 2020 г. стали появляться сообщества пациентов, использовавшие это словосочетание в виде хэштегов на разных языках (например, #apresJ20 на французском языке, #covidpersistent на испанском; #MitCor – onaleben на немецком и т.д.). Очень скоро «долгий COVID-19» перешел из социальных сетей в печатные средства массовой информации, когда в конце июня 2020 г. некая газета описала, как доктор Джейк Суэтт присоединился к группе поддержки «Long Covid Support Group» (<https://www.longcovid.org>) [2]. Медицинское сообщество поддержало необходимость ши-

рокого освещения проблемы. 10 июля «Британский медицинский журнал» (BMJ) опубликовал обращение группы британских врачей, перенесших COVID-19 и продолжающих испытывать симптомы, в котором подчеркивалась недостаточная осведомленность врачей и других медицинских работников Национальной службы здоровья о длительных, разнообразных и странных симптомах заболевания [3]. Уже 14 июля 2020 г. BMJ опубликовал клиническую статью «Что мы знаем о долгом COVID?». Авторы статьи подчеркнули, что SARS-CoV-2 является новым вирусом, а это значит, что остается много вопросов для медицинского и научного сообщества, и для получения ответов на эти вопросы необходимы исследования для оценки долгосрочных последствий COVID-19 [4]. Далее последовали публикации в различных медицинских журналах и мероприятия с участием представителей Всемирной организации здравоохранения, в которых термин «долгий COVID-19» использовался для описания хронических последствий инфекции, оценки значения

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Белоцерковская Юлия Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: belo-yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1224-1904

Романовских Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9675-7451

Смирнов Игорь Павлович – ассистент каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8954-5303

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

[✉]Yulia G. Belotserkovskaya – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: belo-yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1224-1904

Anna G. Romanovskikh – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9675-7451

Igor P. Smirnov – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8954-5303

Alexander I. Sinopalnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

Рис. 1. Наиболее распространенные симптомы, ассоциированные с COVID-19 у госпитализированных пациентов в остром периоде заболевания и в период последующего наблюдения (n=143). Основные критерии выписки из стационара (завершение острого периода): отсутствие лихорадки 3 дня и более, улучшение клинических симптомов и лабораторных параметров, 2 отрицательных теста – мазка из носоглотки на присутствие РНК к SARS-CoV-2 методом ПЦР [7].



для здравоохранения и экономики разных стран [5, 6]. Так термин «долгий COVID-19» прочно укоренился в медицинском и научном сообществе.

Особенности течения клинических нарушений после завершения острой фазы COVID-19

В настоящее время не существует международно признанного определения долгого COVID-19. Общепринятые временные рамки, которые разграничивают продолжительность острой и подострой фазы инфекции от долгого COVID-19, составляют 28 дней. На этом этапе нашего понимания проблемы существует некоторая неопределенность относительно того, какие симптомы острого COVID-19 будут сохраняться до 1 мес, какие могут продолжаться как долгий COVID-19, а какие манифестируют спустя время. Пациенты с тяжелой формой COVID-19, нуждающиеся в госпитализации, часто отмечают персистирующие усталость, одышку, разнообразные боли, кашель и другие симптомы (рис. 1) [7]. Во время госпитализации, продолжительность которой в

среднем составляет 14 дней, большинство пациентов нуждаются в респираторной поддержке вследствие дыхательной недостаточности на фоне изменений в легочной ткани. После выписки менее 13% пациентов чувствуют себя здоровыми, в то время как большинство продолжают испытывать до 3 и более симптомов заболевания, в число которых не входит, как правило, только лихорадка (табл. 1).

Однако сохраняющиеся симптомы в течение 3–4 нед ассоциируются не только с тяжелым течением заболевания. Исследование, проведенное Американским центром по контролю и профилактике заболеваний, в ходе которого опрошены 274 человека с подтвержденным лабораторно COVID-19, лечившихся амбулаторно, показало, что даже у молодых людей симптомы могут регрессировать медленно: 26% опрошенных в возрасте от 18 до 34 лет сообщили, что не вернулись к своему обычному состоянию здоровья в течение 14–21 дня после первого положительного теста – мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Причем число лиц, длительно испытывающих проблемы со здоровьем, выросло до 47% в возрасте ≥50 лет. Кроме того, независимо от возраста чем больше число ранее существовавших хронических состояний, тем больше вероятность того, что разрешение симптомов будет отложено [8].

Еще одно исследование показало, что для разрешения симптомов могут потребоваться месяцы, даже среди негоспитализированных лиц с легким течением заболевания в острой фазе [9]. Из 180 участников исследования 53,1% – о персистенции хотя бы одного симптома в среднем через 125 дней после начала заболевания, 33,3% сообщили об одном или двух симптомах и 19,4% – о трех или более симптомах. При последнем наблюдении 46,9% больных (n=84) были бессимптомными, в то время как 33,0% (n=59) сообщили о одном или двух симптомах и 20,1% (n=36) сообщили о трех или более симптомах (табл. 2). Наиболее распространенными стойкими симптомами были усталость, потеря обоняния и вкуса, а также артралгии (рис. 2).

Разнообразие, вариабельность, цикличность симптомов вызывают удивление. Значительная доля заболевших не испытывают проблем со здоровьем до заражения SARS-CoV-2. Во время острой фазы все пациенты жалуются на огромное число разнообразных симптомов. Далее, по мере регрессии лихорадки и респираторных симптомов, у части пациентов сохраняются стойкие системные проявления, некоторые из них постепенно уменьшаются. У другой группы пациентов симптомы практически исчезают после острой фазы болезни, а затем, спустя несколько дней или недель, возвра-

Таблица 1. Характеристики пациентов с COVID-19 в период и после госпитализации (n=143) [7]

		Абс. (%)
Характеристики пациентов в период госпитализации	Изменения в легочной ткани, характерные для COVID-19	104 (72,7)
	Пребывание в ОРИТ	18 (12,6)
	Респираторная поддержка	
	О ₂ -терапия	77 (53,8)
	НИВЛ	21 (14,7)
	ИВЛ	7 (4,9)
	Назначение тоцилизумаба	44 (30,8)
	Длительность госпитализации, дни	13,5±9,7
Характеристики пациентов при последующем наблюдении	Количество дней от начала болезни	60,3±13,6
	Количество дней после выписки	36,1±12,9
	Количество персистирующих симптомов	
	Нет	18 (12,6)
	1–2	46 (32,2)
	3 и более	79 (55,2)
	Ухудшение качества жизни	63 (44,1)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ – неинвазивная ИВЛ.

щаются/усиливаются во множестве, чтобы сохраняться длительно. Некоторые пациенты описывают циклическую природу своих симптомов, с периодами улучшений и ухудшений каждые несколько дней. И все это происходит не только после госпитализации в связи с тяжелым дебютом заболевания, но и после периода изоляции дома с незначительными первоначальными проявлениями. В дальнейшем большому числу перенесших COVID-19 проводится тщательное обследование у терапевтов, специалистов по инфекционным заболеваниям, кардиологов, пульмонологов, неврологов, но не выявляется значимых нарушений, чтобы объяснить все симптомы, и статус «функциональные нарушения» становится доминирующим.

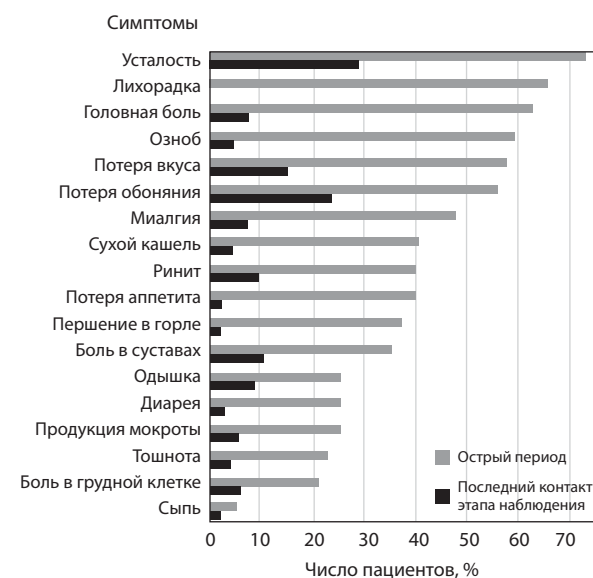
Вероятные причины долгого COVID-19

Безусловно, предпринимаются попытки объяснить причины долгого COVID-19. К возможным причинам относят вероятную персистенцию вируса в организме человека; пролонгирование системного иммунного воспаления; остаточные повреждения, сохраняющиеся после острой фазы инфекции; ухудшение течения сопутствующих заболеваний [10]. Но все это может быть лишь верхушкой айсберга.

Проблема периода восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции не исчерпывается разнообразными соматическими респираторными и внелегочными нарушениями. Процесс выздоровления нельзя описывать только в терминах персистенции и регрессии симптомов со стороны дыхательных путей и различных внутренних органов. Появляется все больше свидетельств того, что коронавирусы воздействуют на центральную нервную систему (ЦНС) [11]. Неврологические симптомы и когнитивная дисфункция (нарушение внимания, памяти, исполнительных процессов, зрительного восприятия, беглости речи и др.) после заражения COVID-19, вероятно, являются результатом взаимодействия множественных причин, в частности прямого повреждения вирусом коры головного мозга и прилегающих подкорковых структур, косвенных эффектов из-за системных нарушений, не связанных с ЦНС, а также психологической травмы.

Коронавирусы человека являются одной из нескольких групп вирусов, которые считаются потенциально нейротропными. Во время вспышек инфекций, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV, выявлялось присутствие вируса в головном мозге и спинномозговой жидкости уже на 1-й неделе заболевания [12]. Во время серии аутопсий пациентов, погибших в результате вспышки тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 г., обнаруживались фрагменты генома SARS-CoV в коре головного мозга и гипоталамусе [13].

Рис. 2. Наиболее распространенные симптомы, ассоциированные с COVID-19 у амбулаторных пациентов в остром периоде заболевания и в период последующего наблюдения (телефонные интервью); n=180. 99 (55%) пациентов прошли одно последующее телефонное интервью (в дополнение к базовому интервью), 33% (n=59) – 2 последующих телефонных интервью, 7% (n=13) – 3 последующих телефонных интервью и 1% (n=2) – 4 последующих телефонных интервью. Среднее количество дней от появления симптомов до 1-го телефонного интервью составило 81 ± 28 дней, до последнего телефонного интервью – 125 ± 17 дней [9].



Позднее у пациентов, погибших в результате заражения MERS-CoV, диффузные поражения регистрировались в различных областях мозга, включая белое вещество и подкорковые области лобной, височной и теменной долей [14]. С учетом лабораторных и аутопсийных находок предложены два основных механизма поражения ЦНС: непосредственное инфицирование периферических отделов нейронов, в том числе обонятельных, и использование аксонального транспорта для продвижения в ЦНС [15]; преодоление вирусом гематоэнцефалического барьера в результате повышения его проницаемости на фоне воспаления [16].

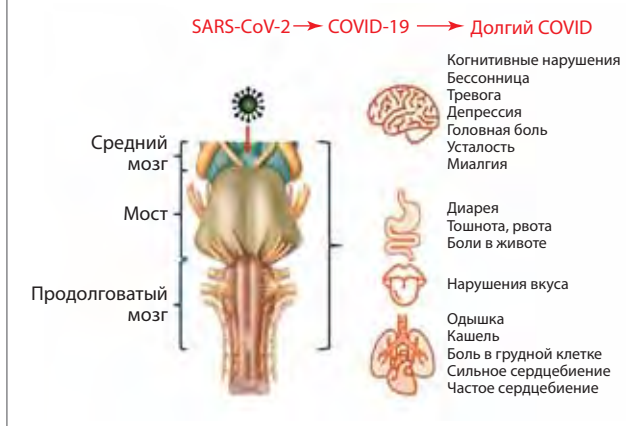
Значительная доля пациентов с COVID-19 нуждаются в респираторной поддержке, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), вследствие альвеолярного повреждения и развития острого респираторного дистресс-синдрома

Таблица 2. Характеристики амбулаторных пациентов с COVID-19 во время и после завершения острого периода заболевания [9]

	Острый период	Последний контакт этапа наблюдения
Выраженность симптомов, абс. (%)	172 (95,6)	95 (53,1)
Легкие, абс. (%)	145 (80,6)	18 (12,6)
Умеренные, абс. (%)	142 (78,9)	80 (44,1)
Тяжелые, абс. (%)	145 (80,5)	17 (9,4)
Количество симптомов, абс. (%)	8 (4,4)	84 (46,7)
1–2	13 (7,2)	59 (33)
3–5	43 (23,9)	25 (14,0)
6–8	44 (24,4)	9 (5,0)
9–12	48 (26,7)	2 (1,1)
13+	10 (5,5)	0
Количество симптомов у одного пациента, m (SD)	7,7 (3,6)	2,7 (2,3)
Легких, m (SD)	3,1 (1,9)	1,9 (1,3)
Умеренных, m (SD)	2,8 (1,6)	2,0 (1,3)
Тяжелых, m (SD)	3,3 (2,2)	1,8 (1,1)

Примечание. SD – стандартное отклонение, m – среднее значение.

Рис. 3. Описание гипотезы дисфункции ствола головного мозга в результате прямого инфицирования, воспалительной реакции и сосудистого повреждения при COVID-19 как причины долгого COVID [26].



(ОРДС). Более ранние нейропсихологические исследования отдаленных исходов у взрослых, нуждающихся в проведении ИВЛ по различным показаниям, показали развитие нарушения внимания, памяти, беглости речи, скорости обработки информации и исполнительного функционирования у 78% пациентов через 1 год после выписки, и примерно у 1/2 пациентов описанные когнитивные нарушения сохранялись до 2 лет [17–19]. Жалобы пациентов на проблемы с памятью могут сохраняться до 5 лет после перенесенного ОРДС и значительно влиять на повседневные функции, особенно прием лекарств и соблюдение врачебных назначений. Тревога, депрессия и посттравматический стрессовый синдром после ОРДС могут, в свою очередь, способствовать когнитивным нарушениям [20]. Гипоксия называется в числе причин нейропсихологических изменений, наблюдаемых при ОРДС, а ее продолжительность коррелирует с показателями внимания, вербальной памяти и исполнительных функций при выписке и в отдаленном периоде [21]. Усугубляют ситуацию системные воспалительные реакции, микрососудистые нарушения, анемия и ишемия, приводящие к сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности [22, 23]. Такой каскад неврологических и патофизиологических событий может еще больше усугубить неврологическую травму в остром периоде, способствуя хронической когнитивной дисфункции.

Когнитивные нарушения являются симптоматическими признаками многих психических расстройств. Высокие показатели тревоги, депрессии, суицидального поведения и посттравматического стрессового синдрома регистрировались в общей популяции после предыдущих вспышек коронавирусных инфекций независимо от инфекционного статуса [24, 25]. Это может быть следствием воздействия травмирующих жизненных событий (изоляция, потеря дохода, страх, тяжелая болезнь или смерть друзей и родственников и др.).

Еще одна заслуживающая внимания гипотеза длительных проблем со здоровьем описывает персистирующую дисфункцию ствола головного мозга [26]. Гипотеза имеет ряд объяснений. Во-первых, ствол мозга имеет относительно высокую экспрессию рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа по сравнению с другими областями мозга (тропность SARS-CoV-2 может подтверждаться выявлением РНК и белков SARS-CoV-2 в стволе головного мозга при вскрытии). В результате имеют место прямое поражение ствола мозга, а также нарушение функции в результате воспалительной реакции и сосудистого повреждения. Во-вторых, ствол мозга содержит множество центров, регулирующих дыхательные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и неврологические процессы, что может

определять круг симптомов долгого COVID-19 (рис. 3). Поскольку регенерация нейронов происходит длительно, дисфункция ствола мозга может быть продолжительной. Ранее уже сообщалось, что дисфункция ствола мозга может быть вовлечена в другие подобные расстройства, такие как хроническая боль и мигрень, миалгический энцефаломиелит или синдром хронической усталости [27–30].

Диагностические критерии долгого COVID-19

Вследствие слабой изученности проблемы не существует четких диагностических критериев долгого COVID-19. Однако такие попытки предпринимаются, в их основе заложены клинические критерии (персистирующие или новые симптомы, которые не объясняются альтернативным диагнозом), критерии продолжительности симптомов у лиц, перенесших вероятный или подтвержденный случай COVID-19 (табл. 3) [31].

Ведение пациентов с долгим COVID-19 в амбулаторных условиях

Учитывая растущую популяцию людей, перенесших инфекцию COVID-19, медицинское сообщество ожидает значительные трудности с ведением длительно сохраняющихся проблем со здоровьем. Прежде всего необходимо выделить когорты тех, кому требуется интенсивная терапия в связи с развитием осложнений, обострений сопутствующих заболеваний, дебютом новых патологических состояний. Для этого предстоит разработать алгоритм диагностических процедур и терапевтических подходов для скорейшего восстановления последствий серьезных состояний. С другой стороны, очевидно существует значительно большая когорта тех, кто выздоравливает спонтанно (хотя и медленно) и кому достаточно наблюдения медицинских специалистов и применения реабилитационных мероприятий для постепенного восстановления нарушенных функций.

Разработка подходов к выбору диагностических и лечебных мероприятий при пролонгированном заболевании уже становится приоритетным направлением различных медицинских сообществ. Так, наши британские коллеги предлагают обращать пристальное внимание на симптомы, сохраняющиеся после 4 нед с момента их появления (рис. 4) [32]. Клиническая оценка включает определение спектра и тяжести симптомов с учетом истории заболевания, данные объективного осмотра (в том числе аускультацию сердца и легких), определение жизненно важных параметров (включая температуру тела, пульс, артериальное давление, сатурацию кислородом гемоглобина). Объем лабораторных и инструментальных методов зависит от первоначальной клинической оценки. Клинические и биохимические лабораторные параметры оцениваются «адресно» по конкретным клиническим показаниям. Например, необходимо исключить гипоксемию и анемию при наличии одышки, определить уровень маркеров воспаления (включая С-реактивный белок) при признаках продолжающейся системной воспалительной реакции; оценить уровень лейкоцитов при предположении бактериальной инфекции, натрийуретические пептиды – при признаках сердечной недостаточности, тропонин – для исключения острого коронарного синдрома и миокардита, ферритин и D-димер – при подозрении на тромбозы и тромбоэмболии и т.д. Даже отрицательные результаты лабораторных тестов важны, поскольку могут уменьшить клиническую неопределенность. Пациентам с признаками обширного поражения легочной ткани и выраженными респираторными симптомами, выявившимися в острую фазу, может потребоваться дополнительное рентгенологическое и функциональное исследование (пульсоксиметрия, оценка функции внешнего дыхания) для наблюдения за динамикой изменений.

Таблица 3. Предложенные диагностические критерии долгого COVID-19 [31]

А. Первичные критерии (критерии подтверждения диагноза COVID-19)		
Симптоматическое течение	Подтвержденный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР+
		Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ+
	Вероятный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ+, контакт+
		Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт+
	Возможный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ+, контакт-, находится в зоне пандемии
		Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт-, находится в зоне пандемии
Сомнительный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт-, находится вне зоны пандемии	
Бессимптомное течение	Подтвержденный случай	ПЦР+ и/или АТ+
	Вероятный случай	ПЦР-, АТ-, КТ+, контакт+
	Возможный случай	ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт+
	Сомнительный случай	ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт-, находится в зоне пандемии
В. Клинические критерии		
Симптомы долгого COVID-19	Персистирующие или новые симптомы, которые не объясняются альтернативным диагнозом: усталость, одышка, кашель, боль в грудной клетке, миалгия, головная боль и др.	
С. Критерии продолжительности		
Инфицированные SARS-CoV-2, симптоматическое течение острой фазы	>2 нед от начала болезни (при легком течении)	
	>4 нед от начала болезни (при среднетяжелом/тяжелом течении)	
	>6 нед от начала болезни (при крайне тяжелом течении)	
Инфицированные SARS-CoV-2, бессимптомное течение острой фазы	Появление симптомов спустя 2 нед после ПЦР+	
	Появление симптомов спустя 1 нед после АТ+	
	Появление симптомов спустя 2 нед после КТ+	
	Появление симптомов спустя 2 нед после контакт+	
	В любое время при сомнительных случаях	
<i>Примечание.</i> ПЦР+: мазки из носоглотки на присутствие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР положительные; ПЦР-: мазки из носоглотки на присутствие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР отрицательные; АТ+: антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяются; АТ-: антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке крови не определяются; КТ+: при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки типичные признаки COVID-19 выявляются; КТ-: при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки типичные признаки COVID-19 не выявляются; контакт+: контакт с подтвержденным или предполагаемым случаем COVID-19 в течение 2 нед до появления симптомов подтверждается; контакт-: контакт с подтвержденным или предполагаемым случаем COVID-19 в течение 2 нед до появления симптомов не подтверждается.		

Наличие стойких или прогрессирующих, а также появление новых жалоб (респираторных, сердечно-сосудистых, неврологических и др.) является показанием для привлечения узких специалистов для ведения пациентов. Особого внимания требует наличие признаков изменения течения сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни печени и почек, ишемическая болезнь сердца. Могут потребоваться дополнительные методы исследования. Коррекция терапии при прогрессировании или обострении хронического заболевания должна осуществляться в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

После исключения серьезных текущих осложнений или ухудшения течения сопутствующих заболеваний пациент может наблюдаться с применением симптоматической терапии и методов реабилитации (физической, психологической, социальной). В ряде случаев требуется продленная профилактика при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений с применением пероральных антикоагулянтов. Показаниями к такой профилактике являются пожилой возраст, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии в период острой фазы COVID-19, активное злокачественное новообразование, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови более чем в 2 раза выше верхней границы нормы [33, 34].

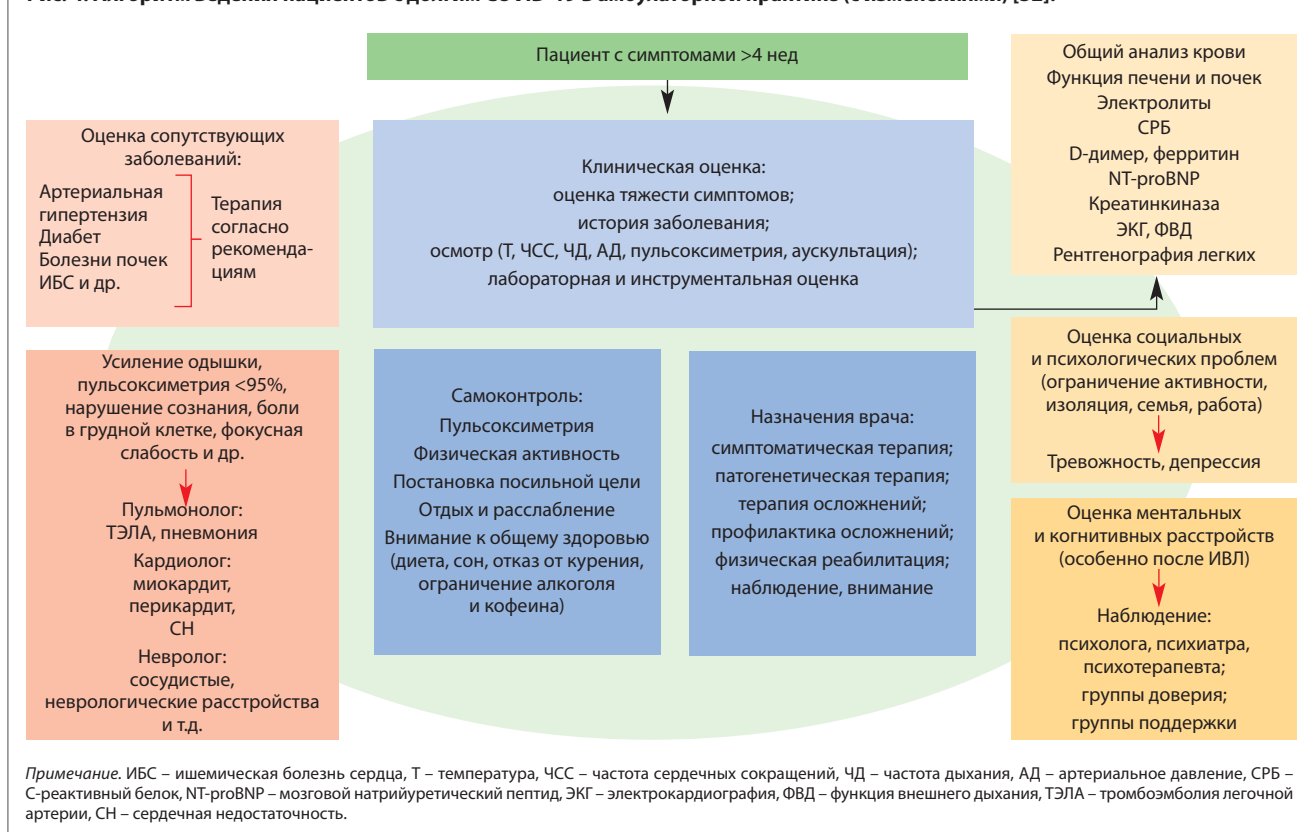
При выборе симптоматической терапии следует обращать внимание на преобладающие симптомы. При кашле постинфекционном (сохраняющемся до 8 нед с момента появления) и хроническом (продолжающемся более 8 нед) следует исключить вероятность суперинфекции или других осложнений, таких как плеврит, бронхиальная обструкция, гастроэзофагеальный рефлюкс. При отсутствии этих или

других значимых причин кашель, по-видимому, лучше всего лечить с помощью противокашлевых средств и упражнений по контролю дыхания [35].

Различная степень одышки нередко встречается после острой фазы COVID-19. Тяжелая одышка, которая чаще встречается у госпитализированных пациентов, в том числе переживших ОРДС, может потребовать интенсивных мер в зависимости от причины. В отдельных случаях одышка, вызванная гипоксемией, может сохраняться длительно и быть отражением возможного развития интерстициального заболевания, фиброза легких. Однако полноценные данные о долгосрочных легочных исходах COVID-19 пока отсутствуют [36, 37]. В большинстве случаев дыхательный дискомфорт постепенно устраняется с помощью дыхательных и физических упражнений. Пульсоксиметры могут быть весьма полезны для оценки и мониторинга респираторных симптомов в домашних условиях.

Длительная усталость у некоторых пациентов после острой фазы заболевания имеет общие черты с синдромом хронической усталости, описанным после других серьезных инфекций, включая вызванные SARS-CoV и MERS-CoV и внебольничную пневмонию [38–41]. Опубликованных научных данных об эффективности фармакологических или немедикаментозных методов коррекции усталости после COVID-19 очень мало. Обсуждается роль постепенно увеличивающихся физических упражнений, которые следует интенсифицировать с осторожностью и сокращать, если у пациента развиваются или нарастают одышка, сильная усталость, мышечные боли и другие симптомы [42, 43].

Боль в груди – это одна из частых жалоб при долгом COVID-19. Первостепенная задача состоит в том, чтобы дифференцировать скелетно-мышечную и другую неспецифическую боль в груди от серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Клиническая оценка должна

Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с долгим COVID-19 в амбулаторной практике (с изменениями) [32].

проводиться по тем же принципам, что и при любой боли в груди: тщательный анамнез, выявление факторов риска, объективное обследование, подкрепленные данными лабораторных и инструментальных исследований (включая эхокардиографию, компьютерную томографию грудной клетки или магнитно-резонансную томографию сердца) [44].

Серьезные неврологические осложнения, такие как острое нарушение мозгового кровообращения, судороги, энцефалит и поражения черепных нервов, выявляются редко [45]. Подобная ситуация требует участия невролога. Общие неспецифические неврологические симптомы, которые нередко сочетаются с усталостью и одышкой, включают головные боли, головокружение и когнитивные нарушения. В этом случае, как правило, достаточно мониторинга и симптоматической терапии. В отдельных случаях помощь может потребоваться и тем, кто не переносил клинические формы инфекции. В исследованиях, посвященных COVID-19 и психическому здоровью, особое внимание уделяется индивидуальным реакциям на пандемию, таким как тревога, стресс, бессонница, связанным с нарушенным распорядком дня,

одиночеством и социальной изоляцией у неинфицированных лиц [46, 47].

Некоторым пациентам требуется участие в специализированных комплексных реабилитационных программах. Но в большинстве случаев самостоятельных усилий пациента (разработанных совместно с врачом), включающих установку посильных целей, применение методов самоконтроля, регулярную пульсоксиметрию, ежедневную физическую активность (аэробные нагрузки), использование дыхательных упражнений и дыхательных тренажеров, внимание к общему здоровью (диета, сон, отказ от курения, ограничение алкоголя и кофеина), будет достаточно, чтобы в течение нескольких недель вернуться к привычной жизни.

Мониторинг функционального состояния пациентов – еще одна задача, которую предстоит оптимизировать. Существующие на сегодняшний день шкалы функционального состояния после COVID-19 должны пройти процесс валидации, прежде чем их можно будет применять в широкой клинической практике (табл. 4) [48]. Опросник для пациента по определению функционального состояния

Таблица 4. Шкала оценки функционального статуса пациента, перенесшего COVID-19. Опросник пациента [48]

Насколько сильно в настоящее время на вас влияет COVID-19 в вашей повседневной жизни? (Пожалуйста, укажите, какое из следующих утверждений наиболее подходит вам)	Соответствующий класс шкалы PCFS
У меня нет никаких ограничений в моей повседневной жизни и никаких симптомов, боли, депрессии или тревоги, связанных с инфекцией	0 (нет ФО)
У меня есть незначительные ограничения в моей повседневной жизни, поскольку я могу выполнять все обычные обязанности/действия, хотя у меня все еще есть постоянные симптомы, боль, депрессия или тревога	1 (незначительные ФО)
Я страдаю от ограничений в своей повседневной жизни, поскольку мне иногда нужно избегать или сокращать обычные обязанности/действия или нужно больше времени на их выполнение из-за симптомов, боли, депрессии или тревоги. Однако я способен выполнять все действия без какой-либо помощи	2 (легкие ФО)
Я страдаю от ограничений в своей повседневной жизни, так как не в состоянии выполнять все обычные обязанности/деятельность из-за симптомов, боли, депрессии или тревоги. Однако я в состоянии позаботиться о себе без посторонней помощи	3 (умеренные ФО)
Я страдаю от серьезных ограничений в своей повседневной жизни: я не в состоянии позаботиться о себе и поэтому я зависим от ухода и/или помощи другого человека из-за симптомов, боли, депрессии или тревоги	4 (тяжелые ФО)

(выздоровления) после COVID-19 PCFS (Post-COVID-19 Functional Status) охватывает весь спектр функциональных ограничений (ФО), включая изменения в образе жизни, спорте и социальной деятельности. Балл по шкале PCFS присваивается по средней ситуации за прошедшую неделю (исключение: при оценке при выписке оценивается статус в день выписки). Симптомы включают (но не ограничиваются ими) одышку, боль, усталость, мышечную слабость, нарушение памяти, депрессию и тревогу. В случае, если две оценки кажутся подходящими, следует выбирать самую высокую оценку с наибольшими ограничениями.

Заключение

Пандемия быстро и волнообразно распространяется по всему земному шару, и даже при наличии эффективной вакцины будет весьма затруднительно, если вообще возможно, вакцинировать 70% из почти 8 млрд жителей планеты. Вот почему проблема, называемая «долгий COVID-19», становится все более масштабной. Предстоит большая исследовательская работа для того, чтобы разобраться в причинах продолжительных последствий COVID-19, понять, какая часть этих последствий является общей для всех тяжелых инфекций, какие симптомы могут быть объяснены тревогой, вызванной новым заболеванием и изоляцией, а какие симптомы являются следствием тяжелой формы COVID-19 (например, поражения легких во время острого заболевания). Необходимо выяснить, существуют ли предикторы (в том числе сопутствующие заболевания) длительного течения, определяемые в острую фазу. Предстоит ответить на вопрос, являются ли механизмы, лежащие в основе долгосрочных последствий, иммунологическими? Вызваны ли продолжающиеся симптомы рецидивирующим воспалением, гиперкоагуляционным синдромом, продолжающейся инфекцией или нежелательными эффектами иммуномодулирующего лечения? Как долго продолжаются последствия? Нужны ли интенсивные меры или требуется только наблюдение и время? Все это, по всей вероятности, станет предметом нашего интереса в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Perego E. 2020. Available at: <https://twitter.com/elisaperego78/status/1263172084055838721?s=20>. Accessed: 31.07.2020.
- Keay L. Long-term COVID Warning: ICU Doctor Reports Having Coronavirus Symptoms for Three Months. Available at: <https://news.sky.com/story/long-term-covid-warning-icu-doctor-reports-having-coronavirus-symptoms-for-three-months-12014361>. Accessed: 19.08.2020.
- Lokugamage A, Taylor S, Rayner C. Patients' Experiences of 'longcovid' Are Missing from the NHS Narrative. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/10/patients-experiences-of-longcovid-are-missing-from-the-nhs-narrative/>. Accessed: 31.07.2020.
- Mahase E. Covid-19: what Do We Know about "Long Covid"? *BMJ*. 2020; 370. DOI: 10.1136/bmj.m2815.
- Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T-cell immunity: specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol*. 2020; 5 (49): eabd6160. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6160
- Sacks B. COVID Long-Haulers Are Organizing and Demanding Better Care – and They Just Got A Meeting with the WHO. *BuzzFeed News*. 2020. Available at: <https://www.buzzfeednews.com/article/brianasacks/covid-long-haulers-who-coronavirus>. Accessed: 23.08.2020.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March – June 2020. *MMWR*. 2020; 69 (30): 993–8. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1792. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792
- Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020; 95 (13): 559–60. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010640

- Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020; 2 (2): fcaa069. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069
- Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 386. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386
- Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202: 415–24. DOI: 10.1084/jem.20050828
- Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015; 43: 495–501. DOI: 10.1007/s15010-015-0720-y
- Dahm T, Rudolph H, Schwert C, et al. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 8562805. DOI: 10.1155/2016/8562805
- Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral invasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol*. 2016; 38: 18–23. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.008
- Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 50–6.
- Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional and quality of life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 340–7. DOI: 10.1164/rccm.200406-763OC
- Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1307–15. DOI: 10.1164/rccm.201111-2025OC
- Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, et al. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. *Chest*. 2011; 140: 1484–93. DOI: 10.1378/chest.11-1667
- Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Brain Inj*. 2006; 20: 263–71. DOI: 10.1080/02699050500488199
- Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol*. 2015; 194 (3): 855–60. DOI: 10.4049/jimmunol.1402513
- Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011; 6: 147–63. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158
- Du L, Zhao J, Shi Y, et al. A report of 4 cases of severe acute respiratory syndrome patients with suicide tendency. *Acad J Second Mil Med Univ*. 2003; 24: 636–7.
- Jeong H, Yim HW, Song YJ, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health*. 2016; 38: e2016048. DOI: 10.4178/epih.e2016048
- Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ASC Chem Neurosci*. 2021; 12 (4): 573–80. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00793
- Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, et al. Changes in Brainstem Pain Modulation Circuitry Function over the Migraine Cycle. *J Neurosci*. 2018; 38 (49): 10479–88. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1088-18.2018
- Chong CD, Plasencia JD, Frakes DH, Schwedt TJ. Structural Alterations of the Brainstem in Migraine. *Neuroimage Clin*. 2017; 13: 223–7. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.10.023
- Callard F, Perego E. How and Why Patients Made Long Covid. *Social Sci Med*. 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
- Perrin R, Riste L, Hann M, et al. Into the Looking Glass: Post-Viral Syndrome Post COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 110055. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110055
- Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15 (1): 145–6. DOI: 10.1016/j.jsdx.2020.12.025
- Greenhalgh T, Knight M, A'Courte C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
- Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 10 (08.02.2021). Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (in Russian)].
- Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 2 (31.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации [Meditsinskaiia reabilitatsiia pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 2 (31.07.2020). Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (in Russian)].
- British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/>. Accessed: 11.05.2020.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020; 8 (8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (9): 715–21. DOI: 10.1148/radiol.2020200370
- Hui DS, Wong KT, Antonio GE, et al. Long-term sequelae of SARS: physical, neuropsychiatric, and quality-of-life assessment. *Hong Kong Med J*. 2009; 15 (Suppl. 8): 21–3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393208/>. Accessed: 11.05.2020
- Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2142–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384

40. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
41. Cillóniz C, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and management of community-acquired pneumonia in the era of global aging. *Med Sci (Basel).* 2018; 6: 35. DOI: 10.3390/medsci6020035 pmid: 29710871
42. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4 (4): CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub7
43. Torjesen I. NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from covid-19. *BMJ.* 2020; 370. DOI: 10.1136/bmj.m2912
44. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54 (16): 949–59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
45. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (10): 875–82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
46. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 300–2. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0
47. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020; 52. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102066
48. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 56 (1): 2001494. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

COVID-19 и внебольничная пневмония

А.И. Синопальников[✉]

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена диагностике и дифференциальной диагностике COVID-19 и внебольничной пневмонии. Представлен сравнительный анализ клинических, лабораторных и компьютер-томографических признаков заболеваний. Обсуждаются вопросы рациональной антибактериальной терапии при COVID-19 и внебольничной пневмонии.

Ключевые слова: COVID-19, внебольничная пневмония, антибактериальная терапия

Для цитирования: Синопальников А.И. COVID-19 и внебольничная пневмония. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 269–274. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200816

REVIEW

COVID-19 and community-acquired pneumonia

Alexander I. Sinopalnikov[✉]

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to the diagnosis and differential diagnosis of COVID-19 and community-acquired pneumonia. It provides a comparative analysis of clinical, laboratory and computed tomographic signs of diseases. The issues of rational antibiotic therapy for COVID-19 and community-acquired pneumonia are discussed.

Keywords: COVID-19, community-acquired pneumonia, antibiotic therapy

For citation: Sinopalnikov AI. COVID-19 and community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 269–274. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200816

Введение

Пандемия COVID-19 привела к драматическому и продолжающемуся вот уже более 1 года увеличению числа пациентов, отвечающих пусть неспецифическим, но формализованным клиническим (остролихорадочное начало заболевания, кашель, одышка) и рентгенологическим/компьютер-томографическим (очагово-инфильтративные изменения в легочной ткани) диагностическим критериям внебольничной пневмонии (ВП). В этой связи едва ли возможно на амбулаторном этапе или на момент поступления в стационар однозначно провести надежную «демаркационную линию» между новой коронавирусной инфекцией и собственно ВП. Между тем это чрезвычайно важный вопрос, правильный ответ на который может и должен либо удерживать нас от необоснованной антибиотической агрессии, либо, напротив, приблизить к назначению потенциально эффективной антимикробной терапии (АМТ).

Вопросы терминологии

Как будто предвидя, насколько сложным окажется «противостояние» между COVID-19 и собственно пневмонией (прежде всего ВП) и как это будет сопряжено с выбором стартовой лекарственной терапии, авторы уже первых российских клинических рекомендаций по ведению взрослых больных ВП подчеркивали: «Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации». И еще: «В Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра (1992 г.) внебольничная пневмония четко обособлена от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения...»

Воспалительные процессы в легких при ряде высококонтагиозных заболеваний, вызываемых облигатными патогенами бактериальной или вирусной природы, рассматриваются в рамках соответствующих нозологических форм (Ку-лихорадка, чума, брюшной тиф, корь, краснуха, грипп и др.) и также исключены из рубрики «Пневмония» [1, 2]. Сегодня, вне всяких сомнений, этот перечень должен быть дополнен новой коронавирусной инфекцией, для которой существует соответствующее кодирование [3].

Однако на практике любой случай COVID-19, сопровождающийся поражением легких, выявляем при рентгенографии, а существенно чаще – при компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, описывался и продолжает описываться как ковидная пневмония. Ситуация усугублялась еще и тем обстоятельством, что на страницах уже упоминавшихся Временных методических рекомендаций [3], в разделе, освещающем правила формулировки диагноза COVID-19, вслед за указанием на подтвержденную или вероятную коронавирусную инфекцию (U07.1–U07.2) предлагается в качестве осложнения (?) указывать пневмонию/двустороннюю пневмонию, используя рубрики J12–J18 (собственно пневмонии, а точнее – ВП) в качестве дополнительных кодов.

Отсюда, если следовать законам формальной логики, указанная трактовка обсуждаемого клинического сценария: поражение легких у больного COVID-19 → пневмония → осложнение COVID-19, – по существу, побуждает врача к практически неизбежному назначению антибактериальной терапии.

Одним из путей преодоления этой семантической проблемы явилась попытка у больных COVID-19 вместо неоднозначного термина «ковидная пневмония» использовать термин «вирусное поражение легких», что, по мнению авторов, его предложивших [4], способно было бы до некоторой степени минимизировать необоснованное назначение

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

[✉]Alexander I. Sinopalnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

Таблица 1. Клиническая характеристика больных COVID-19 и ВП [12]

Переменные	COVID-19 (n=120)	ВП (n=134)	p
Возраст, лет	52,3±17,4	49,9±20,6	0,38
Мужчины, абс. (%)	60 (50)	70 (52)	0,72
<i>Сопутствующие заболевания, абс. (%)</i>			
Артериальная гипертензия	23 (19)	23 (17)	0,67
Сахарный диабет	17 (14)	16 (12)	0,59
ХОБЛ	7 (6)	3 (2)	0,14
Хронические заболевания печени	5 (4)	7 (5)	0,69
Хроническая болезнь почек	5 (4)	4 (3)	0,61
Длительность госпитализации, дни (медиана)	4 (2–6)	5 (2–7)	0,17
<i>Клинические симптомы, абс. (%)</i>			
Лихорадка	92 (77)	94 (70)	0,24
Кашель	65 (54)	83 (62)	0,21
Выделение мокроты	20 (17)	39 (29)	0,019
Одышка	17 (14)	16 (12)	0,59
Головная боль	10 (8)	7 (5)	0,32
Ознобы	14 (12)	9 (7)	0,17
Боли в груди	5 (4)	7 (5)	0,69
Мышечные боли, слабость	34 (28)	23 (17)	0,033
Нарушения сознания	5 (4)	11 (8)	0,18

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Первоначальная оценка тяжести течения/прогноза заболевания в группах больных COVID-19 и ВП [12, 13]

Баллы по шкале CRB-65*	COVID-19 (n=120), абс. (%)	ВП (n=134), абс. (%)	p
0	56 (47)	59 (44)	0,67
1–2	58 (48)	66 (49)	0,88
3–4	6 (5)	9 (7)	0,56

*Шкала CRB-65 [13] предполагает при первоначальном обращении за медицинской помощью установление таких прогностически неблагоприятных факторов, как нарушения сознания (Confusion), частота дыхания (Respiratory rate) ≥ 30 /мин, систолическое < 90 или диастолическое артериальное давление (Blood pressure) ≤ 60 мм рт. ст., возраст ≥ 65 лет (65). Наличие каждого из указанных факторов риска оценивается в 1 балл.

антибиотиков у значительной части больных, переносящих новую коронавирусную инфекцию. Здесь же важно подчеркнуть, что поражения легких, выявляемые в остром периоде коронавирусной инфекции, не следует рассматривать в качестве осложнения заболевания, а, напротив, трактовать как один из вариантов течения COVID-19 [5, 6].

Дифференциальная диагностика

Общепринятый взгляд на ВП предполагает при ее диагностике учет таких симптомов, как лихорадка, кашель, выделение мокроты, боли в груди, одышка, наряду с рентгенологическими свидетельствами «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких [7–9]. Достаточно часто при вовлечении в патологический процесс нижних дыхательных путей/респираторных отделов легких сходной симптоматикой характеризуется и COVID-19 [10, 11].

Сложности дифференциальной диагностики COVID-19 и ВП подтверждаются, в частности, в исследовании J. Tian и соавт. [12], свидетельствовавших об отсутствии существенных различий в возрасте, частоте и характере сопутствующих заболеваний. Минимальными представлялись и клинические различия: у больных, переносящих COVID-19, несколько чаще встречались сухой кашель, мышечные боли и слабость, тогда как у больных ВП кашель носил преимущественно продуктивный характер (табл. 1). Однако авторы статьи весьма сдержанно оценивали дифференциально-диагностическое значение этих различий.

Ситуация усугублялась еще и тем обстоятельством, что на момент госпитализации структура больных COVID-19 и ВП по степени тяжести/оценки прогноза заболевания также существенно не отличалась (табл. 2).

Несколько отличными от представленных оказались результаты еще одного подобного исследования (табл. 3), но и здесь сложно было полагаться исключительно на клинические характеристики больных при проведении надежной дифференциальной диагностики между COVID-19 и ВП [14].

По сравнению с больными ВП у пациентов с COVID-19 закономерно часто наблюдались лейкопения, нейтропения, лимфопения, низкая концентрация прокальцитонина, а также более умеренное ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) на момент поступления в стационар (табл. 4). Но и эти отличия не носили устойчивый характер, разнясь между собой в отдельных исследованиях.

Одной из отличительных с позиции диагностики особенностей пандемии COVID-19 явился выход на авансцену КТ органов грудной клетки, превосходящей по чувствительности полимеразную цепную реакцию уже в первые дни с момента появления симптомов заболевания [15]. Данное обстоятельство, особенно на начальном этапе пандемии, предполагало использование КТ в рамках скрининга у пациентов с известными эпидемиологическими и клиническими аргументами в пользу диагноза COVID-19, но отрицательными результатами полимеразной цепной реакции. При этом в некоторых странах (Китай, Россия, Иран, Турция) КТ стала основным, а в ряде случаев и единственным методом лучевого обследования лиц с симптомами инфекции дыхательных путей [16]. Казалось бы, столь широкое использование данной технологии лучевого исследования, превосходящей в чувствительности традиционную рентгенографию органов грудной клетки, должно было бы спо-

Таблица 3. Клиническая характеристика больных COVID-19 и ВП [14]

Переменные	COVID-19 (n=304)	ВП (n=138)	p
Возраст, лет	61,5±13,3	61,6±16,1	0,921
Мужчины, абс. (%)	138 (45,4)	82 (59,4)	<0,01
Сопутствующие заболевания, абс. (%)			
Артериальная гипертензия	83 (27,3)	34 (24,6)	0,56
Ишемическая болезнь сердца	21 (6,9)	8 (5,8)	0,66
Сахарный диабет	40 (13,2)	25 (18,1)	0,17
ХОБЛ	7 (2,3)	27 (19,6)	<0,01
Почечная недостаточность	27 (8,9)	18 (13,0)	0,18
Злокачественные новообразования	3 (0,9)	15 (10,9)	<0,01
Клинические симптомы, абс. (%)			
Лихорадка	172 (56,6)	42 (30,4)	<0,01
Кашель	134 (44,1)	74 (53,6)	0,06
Одышка	29 (9,5)	3 (2,2)	<0,01
Слабость	32 (10,5)	5 (3,6)	0,02
Выделение мокроты	10 (3,3)	53 (38,4)	<0,01
Боли в горле	5 (1,6)	5 (0,7)	0,2
Диарея	5 (1,6)	1 (0,7)	0,4
Бессимптомное течение	39 (12,8)	6 (4,4)	<0,01

Таблица 4. Результаты лабораторных исследований больных COVID-19 и ВП на момент поступления в стационар

Лабораторные параметры	J. Tian и соавт. [12]			Y. Zhou и соавт. [14]		
	COVID-19 (n=120)	ВП (n=134)	p	COVID-19 (n=304)	ВП (n=138)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,8±1,6	9,0±4,8	<0,001	6,5±3,1	8,1±4,2	<0,01
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,1±1,3	7,0±4,1	<0,001	4,8±3,0	6,3±4,1	<0,01
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,0±0,6	1,5±0,8	0,011	1,2±0,7	1,2±0,7	0,7
Прокальцитонин, нг/мл	0,13±0,1	1,1±0,8	<0,001	–	–	
СОЭ, мм/ч	24±16	48±23	<0,001	–	–	
СРБ, мг/л	30±21	90±66	<0,001	46±64	41±51	0,44

Таблица 5. Возможные КТ-изменения в легких при COVID-19, других вирусных и бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей [18]

КТ-паттерны	«COVID-19-пневмония»*	«Не COVID-19-вирусная пневмония»*	Бактериальная пневмония
«Матовое стекло»	+++	++	+
Консолидация	++	++	+++
Центрилобулярные очаги	---	++	++
«Булыжная мостовая»	++	++	+
Локализация			
• периферическая	+++	++	+
• нижнебазальные отделы	+++	++	+
Округлые образования	+++	+	+
Кавитация	---	-	+
Плевральный выпот	--	+	++
Лимфаденопатия	--	+	++

*Автор сознательно при упоминании термина «вирусная пневмония» использует кавычки, чтобы подчеркнуть его условность и отграничить от собственно пневмонии – группы заболеваний, вызываемых главным образом бактериальными возбудителями.

способствовать улучшению диагностики COVID-19 уже на ранних стадиях заболевания, включая и более надежную дифференциальную диагностику с ВП [17].

Однако в дальнейшем выяснилось, что «специфические» КТ-паттерны у больных с COVID-19 могут с различной частотой встречаться и при других вирусных и бактериальных инфекциях нижних дыхательных путей (табл. 5), а распространенность поражения легочной ткани в ряде случаев не коррелирует с тяжестью течения и исходом коронавирусной инфекции [19]. В частности, для иллюстрации этого положения можно вновь сослаться на исследование J. Tian и соавт.

(табл. 6) [12]. В этой связи уже позднее большинством профессиональных организаций и Центрами по контролю и профилактике заболеваний (США) КТ органов грудной клетки для диагностики или исключения COVID-19 в рамках рутинного скринингового обследования более не рекомендовалось [20].

Антибактериальная терапия

Как уже говорилось, надежное, насколько это возможно, разграничение COVID-19 и ВП приближает нас к решению очень важной тактической задачи в эпоху текущей пандемии: «БЫТЬ или НЕ БЫТЬ» антибактериальной терапии в

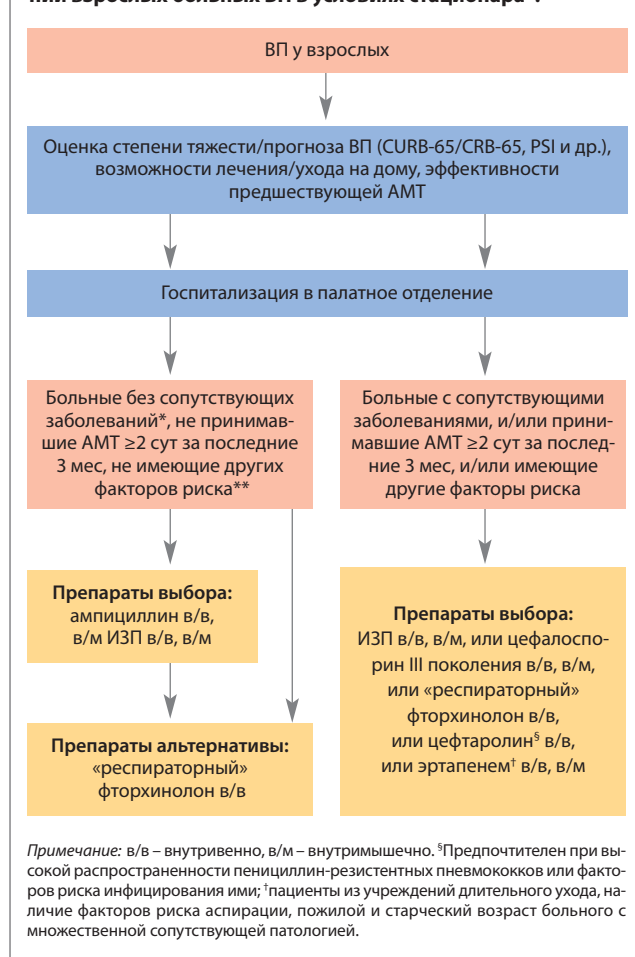
Таблица 6. Данные КТ органов грудной клетки при обследовании больных COVID-19 и ВП [12]

Результаты визуализации	COVID-19 (n=120), абс. (%)	ВП (n=134), абс. (%)	p
Вовлечение обоих легких	101 (84)	78 (58)	<0,001
«Матовое стекло»	118 (98)	43 (32)	<0,001
Консолидация	24 (20)	91 (68)	<0,001
Плевральный выпот	4 (3)	20 (15)	0,002

Рис. 1. Алгоритм эмпирической антибактериальной терапии взрослых больных ВП в амбулаторных условиях*.



Рис. 2. Алгоритм эмпирической антибактериальной терапии взрослых больных ВП в условиях стационара*.



каждом конкретном случае зачастую трудно дифференцируемой инфекции нижних дыхательных путей? Имеющиеся в настоящее время эпидемиологические данные указывают на относительно невысокое сочетание новой коронавирусной и бактериальных инфекций (в противоположность пандемиям гриппа), что является контраргументом рутинному использованию антибиотиков, тем не менее назначаемых в 93–100% случаев COVID-19 [21]. Здесь же следует указать и тот факт, что медиана от момента появления первых симптомов коронавирусной инфекции до выделения культуры бактериального возбудителя (в тех немногочисленных случаях, когда это удастся) составляет 17 дней [22].

Согласно позиции авторов Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции: повышении прокальцитонина >0,5 нг/мл, появлении гнойной мокроты, лейкоцитозе >12×10⁹/л (при отсутствии предше-

ствующего применения глюкокортикоидов), повышении числа палочкоядерных нейтрофилов >10% [3].

Хотя данные о видовом представительстве потенциально патогенных бактерий в рамках коинфекции у больных COVID-19 ограничены, вполне вероятно, они схожи с возбудителями ВП – *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* [23]. Отсюда представляется логичным при принятии решения о назначении антибиотиков больному, переносящему новую коронавирусную инфекцию (в случае предполагаемой бактериальной коинфекции!), использовать известные рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии собственно ВП (рис. 1, 2)*.

Заключение

К сожалению, создававшиеся в разных странах временные рекомендации по ведению больных с новой коронавирусной инфекцией, представлявшие универсальные рецепты лекарственной терапии, невольно привели к резкому увеличению использования антибиотиков во время пандемии, что, в свою очередь, способствовало умножению числа известных нежелательных лекарственных реакций и потенциальному

*Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации (проект). 2018. Режим доступа: www.antibiotic.ru

росту устойчивости к противомикробным препаратам. В настоящее время приходит осознание необходимости строгой дифференциации между COVID-19 и ВП, что способно удерживать нас от необоснованной антибиотической агрессии у большого числа пациентов с неспецифическими симптомами инфекции нижних дыхательных путей. И одним из примеров такого рационального подхода явились опубликованные в 2021 г. рекомендации по антибактериальной терапии взрослых больных COVID-19, отдельные положения которых имеет смысл процитировать [24]:

«I. Бактериальные коинфекции при поступлении в стационар устанавливаются у 3,5% пациентов с COVID-19, а частота вторичных бактериальных инфекций во время госпитализации составляет 15%.

II. Следует максимально ограничивать назначение антибиотиков при поступлении больных с COVID-19 в стационар.

III. Следует прекратить прием антибиотиков больным с COVID-19, если при исследовании репрезентативных образцов/антигенов в моче не подтверждается присутствие бактериальной инфекции в ближайшие 48 ч с момента поступления в стационар».

Показателен в этом плане и тот факт, что на страницах очередной 10-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [3] азитромицин исключен из числа препаратов, обладающих потенциальной активностью в отношении SARS-CoV-2, что в немалой степени продиктовано и пониманием тех последствий, к которым может привести его необоснованное применение.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Синопальников А.И. Определение, классификация и эпидемиология внебольничной пневмонии. В кн.: Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова. М.: Атмосфера; 2005; с. 7–14 [Sinopalnikov AI. Definition, classification and epidemiology of community-acquired pneumonia. In the book: Clinical guidelines. Community-acquired pneumonia in adults. Ed. A.G. Chuchalin, A.I. Sinopalnikova. Moscow: Atmosfera; 2005; p. 7–14 (in Russian)].
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клин. микроб. антимикроб. химиотер.* 2006; 8 (1): 54–86 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachunskii LS, et al. Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. *Klin. mikrob. antimikrob. khimioter.* 2006; 8 (1): 54–86 (in Russian)].
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10. Режим доступа: www.minzdrav.gov.ru. Ссылка активна на 08.02.2021 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 10. Available at: www.minzdrav.gov.ru. Accessed: 08.02.2021 (in Russian)].
4. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (11): 91–7 [Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum.* 2020; 22 (11): 91–7 (in Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
5. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021; 54 (1): 12–6. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001
6. Lai CC, Liu YH, Wang CY, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53: 404–12. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
7. Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet.* 2015; 386 (9998): 1097–108. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60733-4
8. Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. *Br Med J.* 2017; 358: 2471.
9. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1619–28.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
12. Tian J, Xu Q, Liu S, et al. Comparison of clinical characteristics between coronavirus disease 2019 pneumonia and community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36 (11): 1747–52. DOI: 10.1080/03007995.2020.1830050
13. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – update 2009. *Thorax.* 2009; 64 (Suppl. 3): iii1–55. DOI: 10.1136/thx.2009.121434
14. Zhou Y, Guo S, He Y, et al. COVID-19 is distinct from SARS-CoV-2-negative community-acquired pneumonia. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00322
15. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020; 296: E115–E117. DOI: 10.1148/radiol.20200432
16. Blažić I, Brkljačić B, Frija G. The use of imaging in COVID-19—results of a global survey by the International Society of Radiology. *Eur Radiol.* 2021; 31: 1185–93.
17. Thoracic Imaging in COVID-19 infection. Guidance for the reporting radiologist British Society Thoracic Imaging. Version 1. 2020. Available at: www.bsti.org.uk. Accessed: 08.02.2021
18. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging.* 2020; 11: 118. DOI: 10.1186/s13244-020-00933-z
19. Caruso D, Zerunian M, Polici M, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020; 296: E79–E85. DOI: 10.1148/radiol.20201237
20. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Published Online: Mar 25 2020. DOI: 10.1148/ryct.20200152
21. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81: 266–75.
22. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1054–62.
23. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med.* 2020; 173 (4): 304–5. DOI: 10.7326/M20-2189
24. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence-based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27: 61–6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Актуальность профилактики гриппа и пневмококковой инфекции в период продолжающейся пандемии COVID-19

Г.Л. Игнатова[✉], В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Аннотация

В статье обсуждаются вопросы вакцинопрофилактики гриппозной и пневмококковой инфекции в период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Приводятся статистические данные по распространенности этих инфекций на текущий момент времени. Коинфекция может усилить симптомы заболеваний в таких случаях, и управление этим состоянием имеет важное значение для определенных групп пациентов. Респираторные вирусы индуцируют присоединение пневмококка, синегнойной палочки и гемофильной палочки к клеткам эпителия дыхательных путей. Приведена позиция Всемирной организации здравоохранения в отношении вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19, проанализированы основные ее положения. Даны рекомендации по использованию основных типов вакцин. Приоритетом в настоящее время является использование 4-валентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В Российской Федерации такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, является Ультрикс® Квадри – вакцина гриппозная 4-валентная инактивированная расщепленная. Препарат представляет собой смесь протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А (подтипы А(Н1N1) и А(Н3N2)) и типа В (линии Yamagata и линии Victoria). Также обсуждены вопросы использования схем вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, грипп, пневмококковая инфекция, вакцинация

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Актуальность профилактики гриппа и пневмококковой инфекции в период продолжающейся пандемии COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 275–279. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200765

REVIEW

The actuality of preventing influenza and pneumococcal infection during the ongoing COVID-19 pandemic

Galina L. Ignatova[✉], Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Abstract

The article discusses the issues of vaccine prevention of influenza and pneumococcal infections during the ongoing pandemic of the new coronavirus infection COVID-19. Statistical data on the prevalence of these infections at the current time are provided. Co-infection can increase the symptoms of the diseases in these cases, and managing this condition is important for certain groups of patients. Respiratory viruses induce the attachment of pneumococcus, *Pseudomonas aeruginosa* and *Hemophilus bacillus* to the epithelial cells of the respiratory tract. The WHO position on influenza vaccination in the context of the COVID-19 pandemic is presented, and its main provisions are analyzed. Recommendations on the use of the main types of vaccines are given. Currently, the priority is to use 4-valent vaccines that ensure the development of the most stable immunity. In the Russian Federation, such a vaccine that meets all WHO recommendations is Ultrix Quadri, a tetravalent inactivated split influenza vaccine. The drug is a mixture of protective surface and internal antigens of influenza viruses of type A (subtypes A(H1N1) and A(H3N2)) and type B (Yamagata line and Victoria line). The use of vaccination schemes for pneumococcal infection was also discussed.

Keywords: new coronavirus infection, influenza, pneumococcal infection, vaccination

For citation: Ignatova GL, Antonov VN. The actuality of preventing influenza and pneumococcal infection during the ongoing COVID-19 pandemic. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 275–279. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200765

31 декабря 2019 г. в провинции Ухань (Китай) было получено первое сообщение о новом респираторном заболевании с симптомами, подобными тяжелому острому респираторному синдрому (SARS), что привело к самой массовой пандемии века и одной из самых значительных в мире. Быстрое распространение инфекции по континентам в течение ближайшего месяца побудило Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) объявить глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения [1, 2]. Учитывая сходство с SARS и первым отчетом в 2019 г., это новое забо-

левание, связанное с коронавирусом, названо новой коронавирусной инфекцией-19 (COVID-19), а вирус назван коронавирусом-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [3]. Коронавирусы – это одноцепочечные РНК-вирусы, принадлежащие к семейству *Coronaviridae*. У человека заболевание обычно проявлялось в виде легкой респираторной инфекции, похожей на простуду или грипп. Однако за последние два десятилетия зарегистрировано три смертельных эндемических заболевания, связанных с коронавирусом, включая SARS, ближневосточный респираторный

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: ant-vn@yandex.ru

[✉]Galina L. Ignatova – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University E-mail: iglign@mail.ru

Vladimir N. Antonov – D. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: ant-vn@yandex.ru

синдром (MERS) и COVID-19 [3]. COVID-19 в настоящее время представляет собой серьезную глобальную угрозу здоровью, от которой во всем мире заразились более 30 млн человек и умерли более 950 тыс. человек. Примерно 20% инфицированных пациентов проявили острый респираторный дистресс-синдром и нуждались в интенсивной терапии в отделениях реанимации [2]. Общий уровень смертности составляет около 3%, в то же время по отдельным публикациям он превышает 8% у людей в возрасте ≥ 70 лет [2]. США, Бразилия, Индия, Мексика и Великобритания сообщают о самых высоких показателях смертности [2].

Факты свидетельствуют о том, что самые драматические человеческие смерти за последнее столетие были вызваны испанским гриппом (вирус гриппа H1N1 A), от которого в 1918 г. заразились 1/3 населения мира и погибли до 50 млн человек [4]. Последующие пандемии гриппа с более низкой смертностью произошли в 1957, 1968 и 2009 гг. [5]. Согласно отчетам ВОЗ, грипп вызывает 5 млн случаев тяжелых заболеваний во всем мире ежегодно и уносит жизни 650 тыс. человек [6]. Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) оценил сезонный грипп в 2019–2020 гг. в США в 38–54 млн случаев, 400–730 тыс. тяжелых случаев и 24–62 тыс. случаев смерти [7]. Учитывая постоянные антигенные изменения вируса гриппа и способность подтипов свиней и птиц инфицировать людей, риск возникновения новой эпидемии или пандемии гриппа, подобной пандемии 1918 г., весьма предсказуем [8]. Инфекция SARS-CoV-2 часто протекает без каких-либо специфических симптомов со стороны верхних дыхательных путей, и выделение ее среди других подобных заболеваний является одной из основных проблем при данном заболевании [3]. В связи с этим инфекция гриппа может иметь симптомы, похожие на COVID-19, в разных аспектах [3]. Отсутствие в настоящее время клинических знаний об инфекции SARS-CoV-2, а также нестабильные и противоречивые данные могут вводить в заблуждение диагнозы пациентов с коинфекцией. С другой стороны, коинфекция может усилить симптомы обоих заболеваний в случаях, когда управление данным состоянием имеет важное и решающее значение для определенных групп, таких как беременные женщины, пожилые люди и даже дети. В исследованиях сообщается о высокой частоте сочетанной инфекции SARS-CoV-2 и вируса гриппа у детей, что подчеркивает важность скрининга на COVID-19, особенно во время распространенности сезонного гриппа и других респираторных заболеваний [3].

Исследования показали, что респираторные вирусы индуцируют присоединение пневмококка, синегнойной палочки и гемофильной палочки к клеткам эпителия дыхательных путей [9]. Помимо взаимодействий с эпителиальными клетками возбудители респираторной вирусно-бактериальной инфекции оказывают влияние и на клетки иммунной системы. Заражение вирусом гриппа приводит к такому изменению сигнальных путей TLR4 и TLR5, которое нарушает аттракцию нейтрофилов, создавая условия для внедрения в эпителий *Streptococcus pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [9].

Таким образом, в период пандемии COVID-19 остаются актуальными как сезонная вакцинация против вируса гриппа, так и всесезонная вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции.

Позиция ВОЗ в отношении вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19 [10]

Циркуляция вирусов гриппа во время продолжающейся пандемии COVID-19 в осенние и зимние месяцы может иметь тяжелые последствия для уязвимых групп населения и накладывать дополнительное бремя на систему здравоохранения, которая уже сталкивается с серьезной нагрузкой в связи с COVID-19. Прежде всего это связано с разворачивающейся кампанией по вакцинации против коронавирусной инфекции. Соответственно, в предстоящем сезоне

гриппа решающим фактором становится реализация комплексных мер, которые:

- обеспечивают наилучшую защиту от гриппа в группах риска, также подверженных высокому риску тяжелого течения COVID-19, госпитализации и смерти;
- способствуют сокращению обращений за медицинской помощью в связи с гриппом, чтобы уменьшить нагрузку для служб оказания медицинской помощи;
- способствуют снижению вероятности заражения COVID-19 во время обращения за медицинской помощью или госпитализации в связи с гриппом;
- способствуют снижению заболеваемости среди медицинских работников и других лиц, задействованных в оказании помощи пациентам, выполняющих важнейшую роль в реализации мер по борьбе с COVID-19.

Наиболее приоритетные группы риска:

- Медицинские работники. Рекомендуются, чтобы медицинские работники, в том числе лица, обеспечивающие уход за пациентами, работающие в больницах, учреждениях длительного ухода (например, в домах престарелых, заведениях интернатного типа и т.д.) и на уровне общин, рассматривались в качестве одной из наиболее высокоприоритетных групп для проведения вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19, чтобы свести к минимуму невыходы на работу в связи с гриппом и дефицит кадров, передачу вирусов гриппа от медицинского и вспомогательного персонала ослабленным пациентам, а также чтобы уменьшить бремя для системы здравоохранения в целом.
- Лица старшего возраста. Аналогично гриппу, тяжесть течения COVID-19 в немалой степени обусловливается преклонным возрастом; кроме того, пожилые люди подвергаются значительно более высокому риску развития тяжелой формы заболевания и смерти по сравнению со взрослыми людьми более молодого возраста. В связи с этим рекомендуется рассматривать эту группу населения как одну из наиболее высокоприоритетных для проведения вакцинации против гриппа в условиях пандемии COVID-19.
- Беременные женщины. Беременные женщины остаются наиболее приоритетной группой для вакцинации против гриппа, и если позволяют запасы вакцины, то беременные женщины должны иметь возможность получить вакцину в приоритетном порядке. Появляющиеся данные об инфицировании COVID-19 во время беременности свидетельствуют о потенциальном повышении риска тяжелого течения COVID-19 у беременных женщин.
- Лица с сопутствующими медицинскими состояниями. К еще одной группе риска, также обозначенной в документе с изложением позиции ВОЗ от 2012 г., отнесены лица с сопутствующими медицинскими состояниями, например люди, живущие с диабетом, гипертонической болезнью, ВИЧ/СПИД, астмой и хроническими заболеваниями сердца и легких.
- Дети. Несмотря на то что имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что дети, особенно в возрасте младше 5 лет, не подвержены повышенному риску развития тяжелой формы COVID-19, дети, особенно в возрасте от 6 мес до 2 лет, остаются одной из приоритетных групп для вакцинации против гриппа в связи с наличием риска протекания гриппа в тяжелой форме.

Состав вакцин против гриппа для сезона 2020/2021 гг.

Поскольку вирусы гриппа подвержены непрерывным генетическим и антигенным изменениям, ВОЗ обновляет свои рекомендации в отношении состава вакцины дважды в год, соответственно, для Северного и Южного полушария. В вакцину включают те вирусы, которые, по прогнозам, будут наиболее распространенными в предстоящий сезон.

Поскольку состав вакцины регулярно обновляется, рекомендуется в целях обеспечения наилучшей защиты проходить вакцинацию против гриппа каждый год и до начала сезона.

Для сезона гриппа 2020/2021 гг. ВОЗ рекомендует включить в состав вакцины против сезонного гриппа для Северного полушария штаммы:

- вирус, подобный A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09;
- вирус, подобный A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2);
- вирус, подобный B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria);
- вирус, подобный B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata).

Приоритетом в настоящее время является использование 4-валентных вакцин, обеспечивающих развитие наиболее устойчивого иммунитета. В Российской Федерации такой вакциной, отвечающей всем рекомендациям ВОЗ, является Ультрикс® Квадри – вакцина гриппозная 4-валентная инактивированная расщепленная. Препарат представляет собой смесь протективных поверхностных и внутренних антигенов вирусов гриппа типа А [подтипы A(H1N1) и A(H3N2)] и типа В (линии Yamagata и линии Victoria) в фосфатно-солевом буферном растворе. Антигены получают из очищенных вирусов гриппа типа А [подтипы A(H1N1) и A(H3N2)] и типа В (линия Yamagata и линии Victoria), выращенные отдельно в развивающихся куриных эмбрионах. Антигенный состав вакцины изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Формирует высокий специфический иммунитет против гриппа типа А и В. После вакцинации антитела появляются через 8–12 дней, иммунитет сохраняется до 12 мес*. Важным отличием является то, что в ее составе имеется не менее 15 мкг антигена каждого штамма вируса, по рекомендациям ВОЗ.

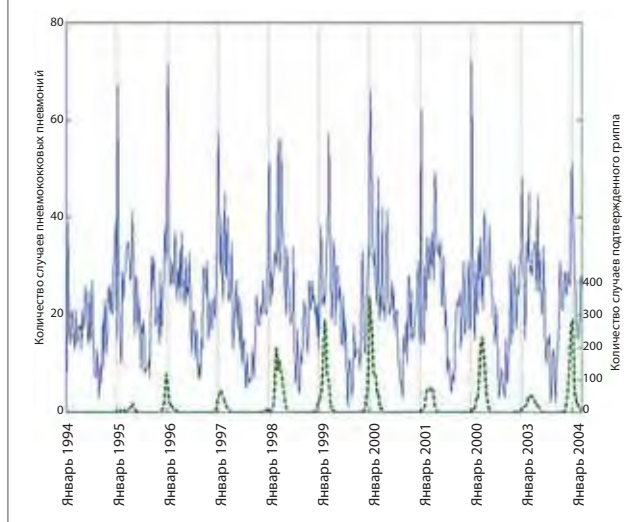
Согласно исследованию инактивированных вакцин против гриппа, используемых в Российской национальной программе иммунизации, сравнение различных препаратов показало, что вакцина Ультрикс® Квадри производства ООО «ФОРТ» (Россия) содержит меньшее количество примесей белков клетки-хозяина, демонстрирует хорошую корреляцию между наиболее распространенными вирусными белками, обнаруживаемыми различными методами, и имеет хорошо организованные розетки антигенов, которые могут быть благоприятными для запуска лучшего иммунного ответа [11].

Вакцинация пневмококковыми вакцинами в период эпидемии COVID-19

Разные исследования показали, что некоторые вакцины могут защитить от симптоматической инфекции SARS-CoV-2 и смерти. Обнаружена очень значимая обратная корреляция между частотой вакцинации от пневмококка как на национальном, так и на местном уровне и частотой инфицирования SARS-CoV-2 и смертности [12]. Исследование не обнаружило такой корреляции с вакциной против туберкулеза БЦЖ (*Bacillus Calmette – Guerin*), *Haemophilus influenzae* типа В (Hib), вакцинацией от дифтерии–столбняка–коклюша, кори–паротита–краснухи. Результаты исследований актуализировались для пациентов старше 65 лет, с ожирением, с сахарным диабетом. Пневмококковая вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной PCV13 показала протективный эффект в исследовании 137 037 человек. Гипотеза заключается в том, что

*Ультрикс® Квадри Вакцина гриппозная четырехвалентная инактивированная расщепленная (Ultrix). Инструкция к применению. Режим доступа: <https://fort-bt.ru/preparations/ultrix-qvadari.php#>

Соотношение заболеваемости гриппом и пневмококковыми инфекциями (адаптировано, K. Grabowska и соавт., 2006) [14].



антигены в пневмококковых вакцинах индуцируют антитела, защищающие от SARS-CoV-2, посредством перекрестной реактивности с аналогичными антигенами SARS-CoV-2. Корреляция между пневмококковой вакцинацией (и, возможно, другими вакцинациями) и снижением риска случаев SARS-CoV-2 и смерти может быть связана не с перекрестной реактивностью между антигенами пневмококка (или другой вакцины) и SARS-CoV-2-антигена, а с защитой от суперинфекции пневмококками и другими бактериями при инфицировании SARS-CoV-2 [12].

В руководстве по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ (20 марта 2020 г.) говорится, что основополагающими принципами для программ иммунизации в течение пандемии COVID-19 являются:

1. Соблюдение действующих рекомендаций по профилактике распространения COVID-19 во время проведения иммунизации.
2. Приоритезация иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа.
3. Четкое обоснование для сообщества и медработников целесообразности проведения иммунизации как одного из приоритетов службы охраны здоровья в течение пандемии COVID-19, риска, связанного с управляемыми инфекциями, а также преимуществ вакцинации [13].

Течение гриппа, пневмококковой инфекции в период COVID-19

Грипп характеризуют сезонные вспышки, часто с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Известно также, что это является причиной значительного количества вторичных бактериальных инфекций. *S. pneumoniae* — основной возбудитель, вызывающий вторичную бактериальную пневмонию после гриппа (см. рисунок) [14]. Однако пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 внесла некоторые коррективы как в течение каждой инфекции по отдельности, так и в эпидемиологическую ситуацию в целом.

Случаи гриппа, зарегистрированные клиническими лабораториями и лабораториями общественного здравоохранения, резко снизились в США с конца марта 2020 г. [7]. Это сокращение, которое во времени соответствует завершению сезона гриппа в Северной Америке, было более выражено в сезоне гриппа 2019/2020 гг., чем в предыдущие годы [7], что совпало с принятием и внедрением профилактических мер в программы борьбы с COVID-19. Похо-

жая картина наблюдалась в Южном полушарии в начале сезона гриппа.

Поскольку эти вмешательства нацелены как на грипп, так и на SARS-CoV-2, их можно рассматривать как факторы, способствующие зарегистрированным уровням гриппа ниже среднего. С момента окончания сезона гриппа отчеты свидетельствуют об исторически низком уровне заболеваемости. На основе данных Глобальной системы эпидемиологического надзора за гриппом и ответных мер ВОЗ для недель с 14 по 36-ю в 2018, 2019 и 2020 гг. уровни заболеваемости гриппозной инфекцией показали резкое снижение с 14,3 до 11,0–0,21% соответственно [14].

В течение 2019/2020 гг. произошло значительное снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией, как инвазивной, так и неинвазивной, во всех возрастных группах. Наибольшее снижение наблюдалось в период с марта по июнь 2020 г. и составило примерно 30% по сравнению с предыдущими годами [15]. Прежде всего это связывают с мерами социального дистанцирования и введенными ограничительными мероприятиями. Тем не менее подчеркивается продолжение программ вакцинопрофилактики, прежде всего с целью формирования популяционного иммунитета [16].

Заключение

В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, набирающей темпы вакцинации против этой инфекции, остаются актуальными традиционные программы вакцинопрофилактики против гриппа и пневмококковой инфекции. В выборе препаратов важно использовать рекомендации ВОЗ согласно актуальной эпидемиологической ситуации и клинических приоритетов. В частности, приоритетом при вакцинации против гриппа целесообразно использование 4-валентных вакцин, в РФ это прежде всего Ультрикс® Квадри, отвечающая самым строгим рекомендациям экспертов ВОЗ. При вакцинации против пневмококковой инфекции следует в качестве препарата первого выбора использовать конъюгированную пневмококковую вакцину.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

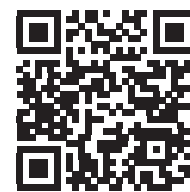
Литература/References

1. Бюллетень ВОЗ. Хронология действий ВОЗ по борьбе с COVID-19. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline>. Ссылка активна на 09.02.2021 [WHO Bulletin. Timeline of WHO response to COVID-19. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline>. Accessed 09.02.2021 (in Russian)].
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 09.02.2021 (in Russian)].
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10. (08.02.2021). Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Ссылка активна на 08.02.2021 [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" version 10. (02/08/2021). Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/med_covid19. Accessed 08.02.2021 (in Russian)].
4. Trilla A, Trilla G, Daer C. The 1918 "Spanish Flu" in Spain. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (Issue 5): 668–73. DOI: 10.1086/590567
5. Monto AS, Fukuda K. Lessons from influenza pandemics of the last 100 years. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (Issue 5): 951–7. DOI: 10.1093/cid/ciz803
6. Пресс-релиз ВОЗ «Каждый год от респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом, умирает до 650 тысяч человек». Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>. Ссылка активна на 08.02.2021 [WHO press release "Every year from respiratory diseases associated with seasonal influenza, die up to 650 thousand people". Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/14-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>. Accessed 08.02.2021 (in Russian)].
7. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States,

- 2020–21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69 (RR-8): 1–24. DOI: 10.15585/mmwr.r6908a1
8. Бюллетень ВОЗ. Грипп. Режим доступа: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Ссылка активна на 09.02.2021 [WHO Bulletin. Flu. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed 09.02.2021 (in Russian)].
 9. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М., 2020 [Kostinov MP, Svitch OA, Markelova EV. Potential COVID-19 immunization in high-risk groups. Temporary allowance for doctors. Moscow, 2020 (in Russian)].
 10. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ в отношении вакцинации против гриппа в сезон 2020/2021 гг. в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 (2020). Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/who-regional-office-for-europe-recommendations-on-influenza-vaccination-for-the-20202021-season-during-the-ongoing-covid-19-pandemic-2020>. Ссылка активна на 08.02.2021 [WHO Regional Office for Europe recommendations for influenza vaccination in the 2020/2021 season. amid the ongoing COVID-19 (2020) pandemic. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/who-regional-office-for-europe-recommendations-on-influenza-vaccination-for-the-20202021-season-during-the-ongoing-covid-19-pandemic-2020>. Accessed 08.02.2021 (in Russian)].
 11. Shanko A, Shuklina M, Kovaleva A, et al. Comparative immunological study in mice of inactivated influenza vaccines used in the Russian immunization program. *Vaccines*. 2020; 8 (4): 756. DOI: 10.3390/vaccines8040756
 12. Root-Bernstein R. Possible Cross-Reactivity between SARS-CoV-2 Proteins, CRM197 and Proteins in Pneumococcal Vaccines May Protect Against Symptomatic SARS-CoV-2 Disease and Death. *Vaccines*. 2020; 8 (4): 559. DOI: 10.3390/vaccines8040559
 13. Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ. Руководство по состоянию на 20 марта 2020 г. Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/essential-health-services/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-20-march-2020-produced-by-who-europe>. Ссылка активна на 06.02.2021 [Guidelines for routine immunization during the COVID-19 pandemic in the WHO European Region. Guidance as of 20 March 2020. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/essential-health-services/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region-20-march-2020-produced-by-who-europe>. Accessed 06.02.2021 (in Russian)].
 14. Grabowska K, Högberg L, Penttinen P, et al. Occurrence of invasive pneumococcal disease and number of excess cases due to influenza. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 58. DOI: 10.1186/1471-2334-6-58
 15. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ. Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/import/2020_51_id_ru/index.pdf. Ссылка активна на 06.02.2021 [Weekly national bulletin on influenza and SARS. Available at: https://www.influenza.spb.ru/import/2020_51_id_ru/index.pdf. Accessed 06.02.2021 (in Russian)].
 16. Toombs JM, Van den Abbeele K, Democratis J, et al. Pneumococcal coinfection in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021; 93 (1): 177–9. DOI: 10.1002/jmv.26278. PMID: 32639585; PMCID: PMC7361306.
 17. Sultana J, Mazzaglia G, Luxi N, et al. Potential effects of vaccinations on the prevention of COVID-19: rationale, clinical evidence, risks, and public health considerations. *Expert Rev Vaccines*. 2020; 19 (10): 919–36. DOI: 10.1080/14760584.2020.1825951. PMID: 32940090.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Структура сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов, содержащихся в исправительных учреждениях ФСИН России

М.Е. Вострокнутов✉

Филиал (г. Ижевск) ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний», Ижевск, Россия

Аннотация

Цель. Изучить структуру сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в учреждениях уголовно-исполнительной системы.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные ретроспективного анализа о 515 клинических случаях с летальным исходом от заболеваний в учреждениях УФСИН России по Удмуртской Республике с 2004 по октябрь 2020 г. Исследуемую группу (1-я группа) составил 91 пациент из числа лиц, инфицированных ВИЧ, контрольную группу (2-я группа) – пациенты, имевшие ВИЧ-негативный статус (424 пациента). Статистическая обработка материала проведена с использованием методов вариационной статистики. Оценка значимости проводилась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, критерия Стьюдента. В процессе исследования структура сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов изучена в динамике. Для статистической обработки показателей и осуществления среднесрочного прогноза – на 3 периода (года) вперед – значений исследуемых эпидемиологических показателей использован коэффициент детерминации R^2 .

Результаты. В рамках проведенного углубленного анализа летальности доказано, что ВИЧ-инфицированные пациенты в отличие от лиц с ВИЧ-негативным статусом достоверно чаще страдают болезнями системы кровообращения (I00–I99), которые диагностированы в среднем в 47,1% наблюдений ($\chi^2=11,557$, $p<0,001$), заболеваниями органов пищеварения (K00–K93), диагностированными в среднем у более чем 1/2 (58,3%) клинических случаев ($\chi^2=12,829$, $p<0,001$), болезнями нервной системы (G0–G99), диагностированными в среднем у 73,4% ($\chi^2=74,151$, $p<0,001$), а также заболеваниями мочевыделительной системы (N00–N99), диагностированными в среднем у 20,8% пациентов ($\chi^2=7,993$, $p=0,005$). При осуществлении среднесрочного прогноза ожидается рост в структуре сопутствующих патологий болезней системы кровообращения ($R^2=0,4023$) и заболеваний органов пищеварения ($R^2=0,4807$). Стабильно высокой останется доля болезней нервной системы ($R^2=0,3242$).

Заключение. Для ВИЧ-инфицированных пациентов пенитенциарных учреждений характерны полиморбидные состояния, которые требуют своевременной диагностики и терапии с целью снижения риска неблагоприятного исхода и инвалидизации.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, летальность, уголовно-исполнительная система

Для цитирования: Вострокнутов М.Е. Структура сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов, содержащихся в исправительных учреждениях ФСИН России. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 280–284. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200718

ORIGINAL ARTICLE

The structure of comorbidities in cases of fatal outcomes in HIV-infected patients held at reform facilities of the Federal Penitentiary Service of Russia

Mikhail E. Vostroknutov✉

Branch (Izhevsk) of the Research Institute of the Federal Penitentiary Service, Izhevsk, Russia

Abstract

Aim. To study the structure of comorbidities in HIV-infected patients who died in institutions of the penal system.

Materials and methods. The material of the study was the data of a retrospective analysis of 515 clinical cases with fatal outcomes from diseases in the institutions of the Federal Penitentiary Service of Russia in the Udmurt Republic from 2004 to October 2020. The study group (group I) consisted of 91 patients from among the persons infected with HIV, the control group (group II) – patients with HIV-negative status (424 patients). Statistical processing of the material was carried out using the methods of variation statistics. Significance was assessed using the Pearson Chi-square test (χ^2), Student's t test. During the study, the structure of concomitant diseases in cases of lethal outcomes was studied in dynamics. For the statistical processing of indicators and the implementation of a medium-term forecast (for three periods (years) ahead) of the values of the studied epidemiological indicators, the determination coefficient R^2 was used. **Results.** As part of the in-depth analysis of mortality, it was proved that HIV-infected patients, unlike those with HIV-negative status, significantly more often suffer from diseases of the circulatory system (I00–I99), which were diagnosed on average in 47.1% of cases ($\chi^2=11.557$, $p<0.001$), diseases of the digestive system (K00–K93) diagnosed on average in more than half (58.3%) of clinical cases ($\chi^2=12.829$, $p<0.001$), diseases of the nervous system (G00–G99) diagnosed on average in 73.4% ($\chi^2=74.151$, $p<0.001$), as well as diseases of the urinary system (N00–N99), diagnosed on average in 20.8% of patients ($\chi^2=7.993$, $p=0.005$). With the implementation of the mid-term forecast, an increase in the structure of concomitant pathologies of diseases of the circulatory system ($R^2=0.4023$) and diseases of the digestive system ($R^2=0.4807$) is expected. The share of diseases of the nervous system will remain stably high ($R^2=0.3242$).

Conclusion. HIV-infected patients in penitentiary institutions are characterized by polymorbid conditions, which require timely diagnosis and therapy in order to reduce the risk of poor outcomes and disability.

Keywords: HIV infection, mortality, penitentiary system

For citation: Vostroknutov ME. The structure of comorbidities in cases of fatal outcomes in HIV-infected patients held at reform facilities of the Federal Penitentiary Service of Russia. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 280–284. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200718

Информация об авторе / Information about the author

✉Вострокнутов Михаил Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. филиала (г. Ижевск) ФКУ НИИ ФСИН. E-mail: 89128762926@yandex.ru

✉Mikhail E. Vostroknutov – Cand. Sci. (Med.), Branch (Izhevsk) of the Research Institute of the Federal Penitentiary Service. E-mail: 89128762926@yandex.ru

Введение

В мире за последние годы эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции улучшилась: число случаев смерти с 2000 по 2017 г. сократилось с 1,5 млн до 940 тыс. случаев, что позволило исключить ВИЧ-инфекцию из списка 10 основных причин смерти [1–3]. Однако эпидемия ВИЧ-инфекции в настоящее время приобретает новые качества. Тенденции, по данным научных наблюдений [4, 5], обусловлены наличием тяжелых коморбидных состояний, являющихся причиной летального исхода. Результат – смертность от ВИЧ-инфекции, которая в настоящее время остается на высоком уровне.

При изучении вопроса причин смертности от ВИЧ-инфекции следует отметить, что длительность жизни пациентов зависит от многих факторов. К ним можно отнести время начала антиретровирусной терапии с момента заболевания, выраженность иммуносупрессии, сопутствующие патологии, употребление психотропных веществ, приверженность лечению, а также экономические и социальные причины [6].

Главной причиной смерти остается синдром приобретенного иммунодефицита (72%) во всех его разнообразных клинических проявлениях [3]. Также в научной литературе имеются данные о том, что качество жизни лиц, живущих с ВИЧ, является недостаточным, растет их инвалидизация [7].

На сегодняшний день эпидемическая картина свидетельствует о широком распространении ВИЧ-инфекции среди населения и выходе ее за пределы групп риска и определенных социальных категорий. В то же время максимальные показатели смертности от ВИЧ-инфекции наблюдались в молодых возрастных группах 35–44 лет, что характерно и для пациентов учреждений уголовно-исполнительной системы [1, 2, 8, 9].

Эпидемическая обстановка по ВИЧ-инфекции среди лиц, содержащихся в местах лишения свободы, продолжает оставаться напряженной. Между тем, как показывает анализ эпидемиологических показателей с 2016 г., наблюдаются позитивные тенденции, выражающиеся в прекращении роста распространенности ВИЧ-инфекции, а также ежегодном снижении первичной заболеваемости (выявляемости) и смертности [8]. На этом фоне все большую актуальность приобретает проблема тяжелых полиморбидных состояний пациентов с ВИЧ-инфекцией, ставшая объектом настоящего исследования.

Цель исследования – изучение структуры сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов, умерших в учреждениях уголовно-исполнительной системы.

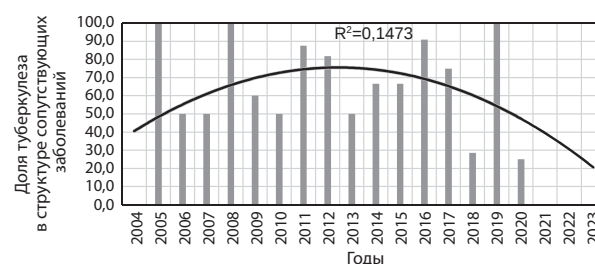
Материалы и методы

Материалом исследования послужили данные о 515 клинических случаях с летальным исходом от заболеваний в учреждениях УФСИН России по Удмуртской Республике с 2004 по октябрь 2020 г. Исследуемую группу (1-я группа) составил 91 пациент из числа лиц, инфицированных ВИЧ, контрольную группу (2-я группа) – пациенты, имевшие ВИЧ-негативный статус (424 пациента). В ходе анализа ретроспективно изучены журналы учета летальных случаев, заключения по факту смерти, протоколы и заключения патологоанатомического вскрытия (включая патологоанатомический диагноз и клинико-патологоанатомический эпикриз). На каждый исследуемый случай летальности заполнялась формализованная карта исследования, включающая данные о диагнозе, непосредственной причине смерти, основном, конкурирующем, сопутствующем и фоновом заболевании. Сопутствующие нозологические единицы сгруппированы по соответствующим категориям согласно Международной классификации болезней (МКБ-10). В исследовании учитывались данные о наличии туберкулеза (A15–A19, B20.0), вирусных гепатитов (B15–B19), болезней системы кровообращения (I00–I99), различных па-

Таблица 1. Шкала Чеддока

Количественная мера тесноты связи	Качественная характеристика силы связи
0,1–0,3	Слабая
0,3–0,5	Умеренная
0,5–0,7	Заметная
0,7–0,9	Высокая
0,9–0,99	Очень высокая

Рис. 1. Динамика доли туберкулеза в структуре сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов с 2004 по октябрь 2020 г. (пациентов 1-й группы).



тологий, ассоциированных с ВИЧ (B20.1, B20.2, B20.3, B20.6, B20.7, B20.8, B20.9, B21, B22.0, B22.7, B23.1, B23.2, B24), болезней нервной системы (G00–G99); заболеваний органов пищеварения (K00–K93), заболеваний мочеполовой системы (N00–N99).

Статистическая обработка материала проведена с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различия в исследуемой и контрольной группах проводилась с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, критерия Стьюдента при помощи прикладных программ MS Excel 2016 и StatSoft Statistica v.10.0.

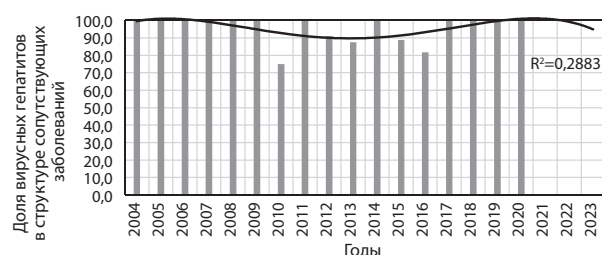
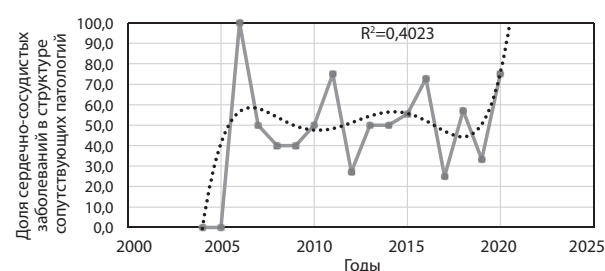
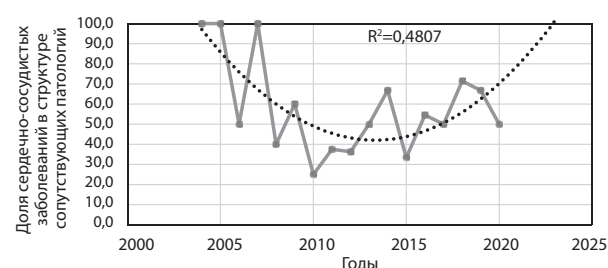
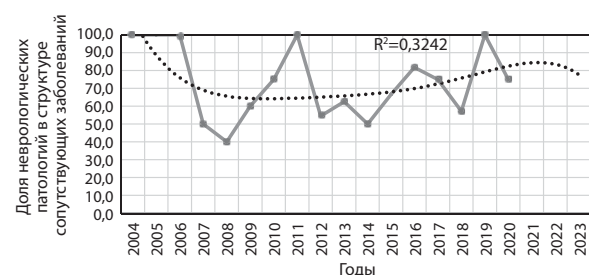
В процессе исследования структура сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов изучена в динамике. Для статистической обработки показателей и осуществления среднесрочного прогноза – на 3 периода (года) вперед – значений исследуемых эпидемиологических показателей использован коэффициент детерминации R^2 , отражающий долю дисперсии от его среднего значения в заданной модели с течением времени. Количественная мера R^2 отражает зависимость изменения эпидемиологического показателя с течением времени и оценивалась в соответствии со шкалой Чеддока (табл. 1).

Результаты

Туберкулез – одно из самых распространенных сопутствующих заболеваний ВИЧ-инфицированных лиц, что является известным фактом и подтверждено многими научными исследованиями [1–3, 8–10].

Как следует из анализа динамики доли туберкулеза в сопутствующих заболеваниях, представленном на рис. 1, туберкулезный процесс диагностировался с высокой частотой (в среднем в год в 63,7% случаев летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией), а в некоторые периоды – во всех случаях умерших ВИЧ-инфицированных пациентов (2005, 2008, 2019 гг.). Но при этом отмечается слабый уровень связи с нисходящей линией тренда ($R^2=0,1473$), и прогноз остается неопределенным.

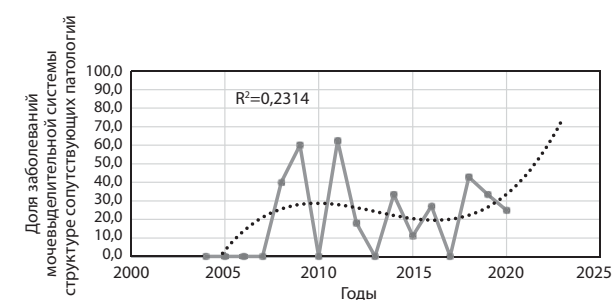
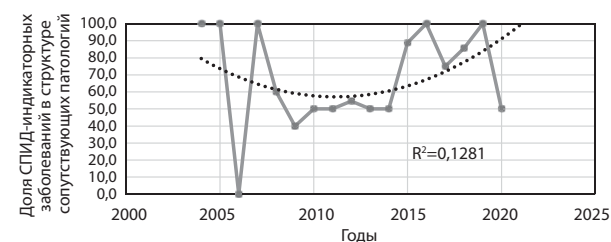
В исследуемой группе заболевание туберкулезом установлено у 62 (68,13% от числа наблюдений в 1-й группе) из 91 пациента, в контрольной группе – у 110 (25,94% от числа наблюдений во 2-й группе) из 424 наблюдений. При сравнении 1 и 2-й групп по наличию фактора «заболевание туберкулезом» значение χ^2 оказалось равным 59,949. При критическом

Рис. 2. Динамика доли вирусных гепатитов в структуре сопутствующих заболеваний пациентов 1-й группы.**Рис. 3. Динамика доли болезней системы кровообращения в структуре сопутствующих патологий пациентов 1-й группы.****Рис. 4. Динамика доли заболеваний органов пищеварения в структуре сопутствующих патологий пациентов 1-й группы.****Рис. 5. Динамика доли болезней нервной системы в структуре сопутствующих заболеваний пациентов 1-й группы.**

значении χ^2 6,635 уровень значимости p составляет 0,01. Значимость различий (p) установлена на уровне $p<0,001$.

Анализ, представленный на рис. 2, свидетельствует о наличии вирусных гепатитов в подавляющем большинстве наблюдаемых летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов (в 100% наблюдений вирусные гепатиты диагностированы с 2004 по 2009 г., в 2011, 2014, с 2017 по 2020 г.). Между тем в среднесрочной перспективе значения показателя остаются неясными в связи с низким уровнем связи с волнообразной линией тренда ($R^2=0,2883$).

В исследуемой группе наличие вирусных гепатитов установлено у 85 (93,41% от числа наблюдений) человек в 1-й группе и у 52 (12,26%) пациентов 2-й группы. Значение χ^2 равняется 252,63. Уровень значимости различий $p<0,001$.

Рис. 6. Динамика доли заболеваний мочевыделительной системы в структуре сопутствующих патологий пациентов 1-й группы.**Рис. 7. Динамика доли СПИД-индикаторных заболеваний в структуре сопутствующих патологий пациентов исследуемой группы.**

На рис. 3 представлена динамика наличия болезней системы кровообращения в структуре сопутствующих нозологических форм. Результаты исследования свидетельствуют о достаточно высокой частоте присутствия болезней системы кровообращения у ВИЧ-инфицированных пациентов (в среднем 47,1%). Ожидается дальнейший рост показателя в связи с умеренной связью с восходящей линией тренда ($R^2=0,4023$).

В 1-й группе наличие болезней системы кровообращения установлено у 47 (51,65% от числа наблюдений) человек, в контрольной группе – у 139 (32,78% от числа наблюдений). Значение χ^2 – 11,557, уровень достоверности $p<0,001$.

Как следует из рис. 4, заболевания органов пищеварения диагностированы в среднем у более чем 1/2 (58,3%) летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией. Поскольку наблюдается умеренная связь с восходящей линией тренда ($R^2=0,4807$), в будущем ожидается рост показателя.

В 1-й группе наличие заболеваний органов пищеварения установлено у 46 (50,55%) пациентов, а в контрольной группе – у 131 (30,78%). По наличию заболеваний органов пищеварения различия в 1 и 2-й группах χ^2 равняются 12,829, уровень значимости различий $p<0,001$.

Болезни нервной системы в случаях летальных исходов ВИЧ-инфицированных лиц диагностировались в среднем у 73,4%. Наблюдается умеренная связь с волнообразной линией тренда ($R^2=0,3242$), и в будущем ожидается стабилизация показателя (рис. 5).

Также болезни нервной системы диагностированы у 63 (69,2%) пациентов исследуемой группы, в контрольной группе – у 98 (21,11%). При сравнении групп по частоте признака наличия болезней нервной системы значение $\chi^2=74,151$. Уровень $p<0,001$.

Заболевания мочевыделительной системы в случаях летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией обнаружены в среднем у 20,8%. Однако прогноз динамики показателя остается неопределенным в связи с низкой связью с волнообразной линией тренда ($R^2=0,2314$), представленной на рис. 6.

В 1-й группе наличие заболеваний мочевыделительной системы установлено у 23 (25,27%) человек, во 2-й группе – у 57 (13,44%). При полученном значении $\chi^2=7,993$ уровень

Таблица 2. Сравнительная оценка структуры сопутствующих заболеваний в случаях летальных исходов ВИЧ-инфицированных пациентов

Группа нозологических единиц	Шифр по МКБ-10	Средняя доля в структуре, %	χ^2	p	Среднесрочный прогноз
Туберкулез	A15–A19, B20.0	63,7	59,949	<0,001	Не определен ($R^2=0,1473$)
Вирусные гепатиты	B15–B19	95,4	252,63	<0,001	Не определен ($R^2=0,2883$)
Болезни системы кровообращения	I00–I99	47,1	11,557	<0,001	Рост ($R^2=0,4023$)
Заболевания органов пищеварения	K00–K93	58,3	12,829	<0,001	Рост ($R^2=0,4807$)
Болезни нервной системы	G00–G99	73,4	74,151	<0,001	Стабилизация ($R^2=0,3242$)
Заболевания мочевыделительной системы	N00–N99	20,8	7,993	0,005	Не определен ($R^2=0,2314$)
Заболевания, ассоциированные с ВИЧ	B20.1, B20.2, B20.3, B20.6, B20.7, B20.8 B20.9, B21, B22.0, B22.7, B23.1, B23.2, B24	67,9	–	–	Не определен ($R^2=0,1281$)

значимости различий в 1 и 2-й группах $p=0,005$. При этом стоит сказать, что достаточно часто заболевания и поражения мочевыделительной системы диагностируются только в ходе патологоанатомического вскрытия.

В рамках исследования также проведен анализ наличия тяжелых заболеваний, развившихся в результате прогрессирования ВИЧ-инфекции и в ряде случаев послуживших причиной летального исхода пациента, таких как пневмоцистная пневмония, СПИД-ассоциированная онкология (лимфомы, саркома Капоши), менингоэнцефалит смешанной этиологии, токсоплазмоз и др. Как следует из анализа (рис. 7), тяжелые ВИЧ-ассоциированные патологические процессы имелись в среднем в 67,9% исследуемых случаев. Но среднесрочный прогноз динамики показателя остается неясным, так как отмечается слабый уровень связи с линией тренда ($R^2=0,1281$).

Для уточнения влияния на развитие летальных исходов заболеваний, не ассоциированных с ВИЧ-инфекцией (в исследовании рассматривались нозологические категории по МКБ-10 I00–I99, G00–G99, K00–K93, N00–N99), исследована структура непосредственных причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с частотой аналогичных категорий в контрольной группе. Установлено, что в большинстве случаев исследуемой группы непосредственной причиной смерти являлись прогрессирования конкурирующих заболеваний ВИЧ-инфекции с проявлениями туберкулеза и обострения хронического общесоматического заболевания – 41 (45,1%) человек.

Прогрессирование туберкулеза в различных его проявлениях имело отношение к непосредственной причине смерти у 46 (50,5%) пациентов, во 2-й группе – 76 (17,9%) человек, $\chi^2=44,112$, $p<0,001$. Заболевания I00–I99 – у 26 (28,6%) человек 1-й группы и у 70 (16,5%) человек, $\chi^2=7,187$, $p=0,008$. Группа нозологий G00–G99 являлась непосредственной причиной смерти (в том числе одной из конкурирующих) у 29 (31,9%) человек исследуемой группы и у 58 (13,7%) человек, $\chi^2=21,783$, $p<0,001$. Заболевания органов пищеварения – у 22 (24,2%) человек 1-й группы и у 61 (16,5%) человека, $\chi^2=5,31$, $p=0,022$. Случаев, когда заболевания мочевыделительной системы являлись непосредственной причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, в исследуемой группе не зарегистрировано.

В ходе изучения протоколов патологоанатомических исследований также отмечено, что нередкими являлись случаи, когда у пациента уже присутствовали терминальные стадии «общесоматических» патологий, но непосредственной причиной смерти в конкретном случае не являлись.

Обсуждение

Высокая заболеваемость туберкулезом и широкая распространенность вирусных гепатитов среди лиц, инфицированных ВИЧ, являются давно и хорошо известным научным фактом. Однако в нашем исследовании результаты позволяют дать сравнительную оценку частоты встречае-

мости той или иной группы сопутствующих заболеваний, которая представлена в табл. 2.

Как следует из изложенного, группы нозологических единиц, такие как болезни системы кровообращения, заболевания органов пищеварения и болезни нервной системы, имеют сопоставимые значения по частоте диагностики с такими «спутниками» ВИЧ-инфекции, как туберкулез и ВИЧ-ассоциированные патологии. Наибольшая частота сопутствующих вирусных гепатитов обусловлена идентичными с ВИЧ путями передачи инфекции. Наименьшая частота определяется в группе заболеваний мочевыделительной системы. Известно, что ВИЧ обладает тропностью к иммунным клеткам, клеткам кишечника, клеткам нейроглии, что обуславливает поражения «органов-мишеней» [3] и объясняет меньшую долю заболеваний мочевыделительной системы в структуре сопутствующих патологий.

Учитывая высокую распространенность соматических патологий, крайне значимым вопросом становится своевременность диагностики и терапии полиморбидных состояний. Решение задач по своевременности диагностики и снижению риска развития тяжелых коморбидных состояний, являющихся причиной летального исхода, возможно с помощью совершенствования подходов к лечению ВИЧ-инфицированных лиц. К ним можно отнести увеличение кратности профилактических осмотров, повышение настороженности среди медицинских работников, создание специализированных диагностических отделений для пациентов с ВИЧ-инфекцией, расширение доступности современных методов лучевой диагностики, а также дополнение протоколов диспансерного наблюдения осмотрами узких специалистов (невролога, кардиолога, гастроэнтеролога, пульмонолога).

Заключение

В рамках проведенного углубленного анализа летальности доказано, что ВИЧ-инфицированные пациенты в отличие от лиц с ВИЧ-негативным статусом достоверно чаще страдают болезнями системы кровообращения (I00–I99), которые диагностированы в среднем в 47,1% наблюдений ($\chi^2=11,557$, $p<0,001$), заболеваниями органов пищеварения (K00–K93), диагностированными в среднем у более чем 1/2 (58,3%) клинических случаев ($\chi^2=12,829$, $p<0,001$), болезнями нервной системы (G00–G99), диагностированными в среднем у 73,4% ($\chi^2=74,151$, $p<0,001$), а также заболеваниями мочевыделительной системы (N00–N99), диагностированными в среднем у 20,8% пациентов ($\chi^2=7,993$, $p=0,005$).

Кроме того, при осуществлении среднесрочного прогноза ожидается рост в структуре сопутствующих патологий болезней системы кровообращения (умеренная связь с восходящей линией тренда – $R^2=0,4023$) и заболеваний органов пищеварения (умеренная связь с восходящей линией тренда – $R^2=0,4807$). В то же время стабильно высокой останется доля болезней нервной системы (умеренная связь с линией тренда – $R^2=0,3242$).

Установлено, что заболевания, не относящиеся к ВИЧ-ассоциированным (I00–I99, G00–G99, K00–K93), в исследуемой группе ВИЧ-инфицированных пациентов достоверно чаще являлись непосредственной причиной смерти, чем во 2-й группе. В то же время, учитывая высокую частоту сочетаний патологий (таких как полиорганная недостаточность, сепсис смешанной этиологии), развитие терминальных стадий «общесоматических» патологий могло быть обусловлено прогрессированием ВИЧ-инфекции.

Таким образом, на сегодняшний день вопросы оказания медицинской помощи пациентам, страдающим ВИЧ-инфекцией, в условиях учреждений ФСИН остаются высокоактуальными. Для ВИЧ-инфицированных пациентов пеницицильных учреждений характерны полиморбидные состояния, которые требуют своевременной диагностики и терапии с целью снижения риска неблагоприятного исхода и инвалидизации.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

1. Цыбикова Э.Б., Сон И.М., Владимиров А.В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2020; 6: 15–21 [Cybikova EB, Son IM, Vladimirov AV. Smertnost' ot tuberkuleza i VICH-infekcii v Rossii. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020; 6: 15–21 (in Russian)].
2. Владимиров А.В., Цыбикова Э.Б. Преждевременная смертность от ВИЧ-инфекции и туберкулеза. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018; 6: 11 [Vladimirov AV, Cybikova EB. Prezhdevremennaya smertnost' ot VICH-infekcii i tuberkuleza. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2018; 6: 11 (in Russian)].
3. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012; 2: 7 [Nechaeva OB, Eysmont NV. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu i VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya*. 2012; 2: 7 (in Russian)].
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобрешова А.С. Противодействие ВИЧ-инфекции и рост заболеваемости в России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 2: 82–90 [Belyakov NA, Rassohin VV, Bobreshova AS. Protivodejstvie VICH-infekcii i rost zabolevaemosti v Rossii. *VICH-infekcija i immunosupressii*. 2017; 2: 82–90 (in Russian)].
5. Покровский В.В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России. *Терапевтический архив*. 2016; 87 (11): 4–11 [Pokrovskij VV. Infekcija, vyzyvayaemaya virusom immuno-deficita cheloveka, v Rossii. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2016; 87 (11): 4–11 (in Russian)].
6. Пасечник О.А., Левахина Л.И., Тюменцев А.Т., и др. Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском Федеральном округе в 2006–2015 гг. *Журн. инфектологии*. 2017; 2: 86–92 [Pasechnik OA, Levahina LI, Tyumencev AT, et al. Dinamika i struktura smertnosti bol'nyh VICH-infekciej v Sibirskom Federal'nom okruge v 2006–2015 gg. *Zhurn. infektologii*. 2017; 2: 86–92 (in Russian)].
7. Мехоншина Н.В., Гудилина Н.А., Ростова Н.Б., и др. Анализ социально-экономических показателей, заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в Российской Федерации. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017; 3: 103–12 [Mekhonoshina NV, Gudilina NA, Rostova NB, et al. Analiz social'no-ekonomicheskikh pokazatelej, zabolevaemosti i smertnosti VICH-inficirovannyh pacientov v Rossijskoj Federacii. *VICH-infekcija i immunosupressii*. 2017; 3: 103–12 (in Russian)].
8. Стерликов О.А., Пономарев С.Б., Аверьянова Е.Л. Эпидемическая ситуация по коинфекции ВИЧ-туберкулез в уголовно-исполнительной системе Российской Федерации. *Уральский медицинский журн.* 2018; 8: 95–7 [Sterlikov SA, Ponomarev SB, Averbjanova EL. E'pidemicheskaya situatsiya po koinfekcii VICH-tuberkuloz v ugovolno-ispolnitel'noj sisteme Rossijskoj Federacii. *Ural'skij medicinskij zhurn.* 2018; 8: 95–7 (in Russian)].
9. Вострокнутов М.Е., Дюжева Е.В., Кузнецова А.В., и др. Факторы риска госпитальной летальности больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 7: 34–41 [Vostroknutov ME, Dyuzheva EV, Kuznetsova AV, et al. Faktory riska gospi'tal'noj letal'nosti bol'nyh s sochetaniem tuberkuleza i VICH-infekcii v uchrezhdeniyah ugovolno-ispolnitel'noj sistemy. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019; 7: 34–41 (in Russian)].
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М., 2014; с. 28 [Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bol'ny'x VICH-infekciej. Moscow, 2014; p. 28 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCOR.RU

Диагностика лимфангиолейомиоматоза: роль хирургической биопсии легкого. Клинические случаи

М.А. Макарова^{✉1,2}, А.В. Черняк^{2,3}, Т.Н. Карнозова⁴, О.Н. Бродская¹, С.А. Красовский^{2,5}

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

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Федеральный клинический центр высоких медицинских технологий» ФМБА России, Химки, Россия;

⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

В статье представлено 2 клинических наблюдения постановки диагноза лимфангиолейомиоматоза без хирургической биопсии легкого.

Ключевые слова: лимфангиолейомиоматоз, эндотелиальный фактор роста сосудов D, ангиомиолипома, лимфангиолейомиома, спирометрия, диффузионная способность легких, FEV1, D_{LSO}

Для цитирования: Макарова М.А., Черняк А.В., Карнозова Т.Н., Бродская О.Н., Красовский С.А. Диагностика лимфангиолейомиоматоза: роль хирургической биопсии легкого. Клинические случаи. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 285–291. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200753

CASE REPORT

Diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: the role of surgical lung biopsy. Case reports

Marina A. Makarova^{✉1,2}, Aleksandr V. Chernyak^{2,3}, Tatiana N. Karnozova⁴, Olga N. Brodskaya¹, Stanislav A. Krasovskiy^{2,5}

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

²Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

³Pletnev City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁴Federal Clinical Center for High Medical Technologies, Khimki, Russia;

⁵Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Two clinical cases on the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis without surgical lung biopsy are presented.

Keywords: lymphangioleiomyomatosis, vascular endothelial growth factor D, angiomyolipoma, lymphangioleiomyoma, spirometry, diffusion capacity, FEV1, D_{LSO}

For citation: Makarova MA, Chernyak AV, Karnozova TN, Brodskaya ON, Krasovskiy SA. Diagnosis of lymphangioleiomyomatosis: the role of surgical lung biopsy. Case reports. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 285–291. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200753

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) – редкое системное неопластическое заболевание, которое ассоциировано с кистозной деструкцией легких, а также со скоплением хилезной жидкости и опухолями в брюшной полости и забрю-

шинном пространстве, включая ангиомиолипомы и лимфангиолейомиомы [1, 2].

ЛАМ почти исключительно поражает женщин и имеет одну из самых выраженных гендерных предрасположенно-

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Макарова Марина Алексеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», науч. сотр. лаб. интенсивной терапии и дыхательной недостаточности ФГБУ «НИИ пульмонологии». E-mail: mma123@list.ru; ORCID: 0000-0003-4913-087X

Черняк Александр Владимирович – канд. мед. наук, зав. лаб. функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии», врач функциональной диагностики отд-ния функциональной и ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2001-5504

Карнозова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог ФГБУ ФКЦ BMT. E-mail: dr-anokhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3259-3555

Бродская Ольга Наумовна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: brodskaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-4695-7866

Красовский Станислав Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии», ст. науч. сотр. научно-клинического отд. муковисцидоза ФГБНУ МГНЦ. E-mail: sa_krasovskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9642-0947

✉**Marina A. Makarova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Research Institute of Pulmonology. E-mail: mma123@list.ru; ORCID: 0000-0003-4913-087X

Aleksandr V. Chernyak – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Pulmonology, Pletnev City Clinical Hospital. E-mail: achi2000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2001-5504

Tatiana N. Karnozova – Cand. Sci. (Med.), Federal Clinical Center for High Medical Technologies. E-mail: dr-anokhina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3259-3555

Olga N. Brodskaya – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: brodskaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-4695-7866

Stanislav A. Krasovskiy – Cand. Sci. (Med.), Research Institute of Pulmonology, Bochkov Medical Genetic Research Center. E-mail: sa_krasovskiy@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9642-0947

стей среди всех экстрагенитальных заболеваний. Болезнь вызывается мутациями в генах комплекса туберозного склероза (tuberous sclerosis complex – TSC): TSC1 (кодирует гамартин) и TSC2 (туберин), что приводит к активации киназы, которая называется «мишенью рапамицина млекопитающих» (mammalian target of rapamycin – mTOR). mTOR – регулятор множества клеточных функций, включающих рост, сократимость и выживание клеток [3]. Известно, что клетки ЛАМ экспрессируют эндотелиальный фактор роста сосудов D (vascular endothelial growth factor D – VEGF-D), который способствует лимфангиогенезу и метастатическому распространению клеток [4]. ЛАМ проявляется спорадически (в результате соматических мутаций в генах TSC) или в рамках аутосомно-доминантного заболевания туберозного склероза.

Симптомы и признаки ЛАМ различаются в зависимости от органов, вовлеченных в патологический процесс. При спорадическом ЛАМ преобладают респираторные проявления, наиболее часто – прогрессирующая одышка, рецидивирующие пневмотораксы и хилотораксы.

Диагноз может быть установлен на основе характерной кистозной трансформации легких при компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) и наличии характерных морфологических признаков в биоптате легкого. Первоначально хирургическая биопсия легкого являлась «золотым стандартом» для постановки диагноза ЛАМ. Но в настоящее время в большинстве случаев диагноз можно верифицировать менее инвазивными методами. Данные клинических наблюдений показывают, что такой подход при диагностике ЛАМ позволяет снизить необходимость проведения хирургической биопсии легкого на 60–80% [5]. По рекомендациям экспертов Европейского респираторного общества (2010 г.) и Американского торакального общества/Японского респираторного общества (2016, 2017 гг.) определенный ЛАМ у женщин также может быть установлен при характерных изменениях в легких на КТВР в сочетании с ангиомиолипомой в почках и/или хилотораксом, и/или хиллезным асцитом, и/или забрюшинной лимфангиолейомиомой, и/или поражением лимфатических узлов, и/или уровнем VEGF-D в сыворотке крови более 800 пг/мл, и/или при наличии туберозного склероза [6–8].

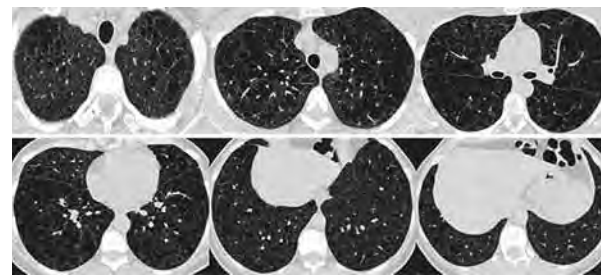
Единственный лекарственный препарат для лечения ЛАМ, одобренный Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и зарегистрированный в феврале 2016 г. в Российской Федерации по показанию ЛАМ, – препарат ингибитор mTOR – сиролимус. Сиролимус контролирует аномальную пролиферацию и рост ЛАМ-клеток, является эффективным и безопасным. Препарат уменьшает выраженность клинических симптомов, замедляет прогрессирование заболевания, улучшает качество жизни пациентов с ЛАМ [9].

Представляем собственные клинические наблюдения.

Клинический случай 1

Женщина К., 44 лет (1977 года рождения), 28.02.2019 обратилась в клинику с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке смешанного характера (подъем выше одного пролета), непродуктивный кашель. В анамнезе пациентки – курение сигарет с 14 лет на протяжении 15 лет по 20 сигарет в сутки, 15 пачек/лет. Экс-курительница с 2006 г. Наследственность по бронхолегочной патологии отягощена: у бабушки – бронхиальная астма (БА). Беременностей – 5, аборт – 3, родов – 2 (2005, 2012 г.). Известно, что впервые одышка стала беспокоить в сентябре 2016 г. При обследовании выявлена железодефицитная анемия. Одышка была интерпретирована как проявление анемического синдрома. Однако заместительная терапия препаратами железа без значимого влияния на диспноэ. Флюорографическое исследование легких без патологии, спирометрия не проводилась. С февраля 2019 г. значимое прогрессирование одышки.

Рис. 1. КТ органов грудной клетки пациентки К.



14.02.2019 впервые выполнена КТ органов грудной клетки: в обоих легких обнаружены множественные тонкостенные округлой формы разнокалиберные воздушные полости до 2 см, в большом количестве в средних легочных полях, где паренхима легких практически не определяется и полости местами приобретают сливной характер. В заключении высказано предположение, что изменения могут быть проявлением ЛАМ, необходима дифференциальная диагностика с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (рис. 1).

Сопутствующие заболевания: в возрасте 3–5–7 лет укорочение мочеочника, хронический пиелонефрит, 1981 г. – антирефлюксная пересадка обоих мочеочников, 1984 г. – гидронефроз справа, стеноз интрамурального отдела правого мочеочника, нефрурекэктомия справа. При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 20,7 кг/м². Частота дыхательных движений – 18 в минуту. SpO₂ в покое – 97%. Кожные покровы физиологической окраски. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений – 90 уд/мин. Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. При первичном визите даны рекомендации по дообследованию. Исследование крови на α 1-анти трипсин: 1,9 г/л (0,9–2 г/л), нормальный фенотип PiMM. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ с контрастированием брюшной полости и почки: признаки каликопиелозектазии левой почки. УЗИ малого таза, УЗИ сердца, скinti графия костей скелета – патологии не выявлено. Заключение по функции внешнего дыхания (ФВД) от 28.02.2019: нарушение вентилиционной функции легких по обструктивному типу (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁/жизненная емкость легких – ЖЕЛ исходно 37%), тяжелая степень (ОФВ₁ 46%долж.): генерализованное снижение скорости форсированного выдоха; увеличение бронхиального сопротивления. ЖЕЛ не снижена, как и общая емкость легких (ОЕЛ). Данных о нарушении легочной вентилиции по рестриктивному типу не выявлено. Отмечается увеличение внутригрудного объема – ВГО (133%долж.) → гиперинфляция легких, увеличение остаточного объема легких – ООЛ (162%долж.) и его доли в структуре ОЕЛ (130%долж.) → наличие «воздушных ловушек». Снижение диффузионной способности легких тяжелой степени (при гемоглобине 13,4 г/дл, D_{lco} 39%долж.) непропорционально альвеолярному объему (D_{lco}/V_A 45%долж.). Положительной реакции на сальбутамол (400 мкг) не выявлено (прирост ОФВ₁ составил 140 мл и 11%). Для интерпретации данных ФВД использовали алгоритм, предложенный Европейским респираторным сообществом [10]. На рис. 2 представлен модифицированный упрощенный алгоритм интерпретации [11]. Обструктивные нарушения и снижение диффузионной способности характерны для эмфиземы [12], но могут наблюдаться также при ЛАМ [13].

Результаты ФВД представлены в табл. 1 и на рис. 3.

Газовый анализ артериальной крови: pCO₂ – 23,9 мм рт. ст., pO₂ – 92,7 мм рт. ст. Пройденное расстояние в тесте с 6-минутной ходьбой составило 453 м, SpO₂ в начале теста – 96%, в конце теста десатурация SpO₂ до 88%. В июне 2019 г. по ре-

Таблица 1. Результаты ФВД от 28.02.2019 пациентки К.

Показатель	Значение					
	должное	исходно	%долж.	после-БД	%долж.	КБД, %
Спирометрия:						
ФЖЕЛ, л	3,26	3,01	92	3,49	107	+16,0
ОФВ ₁ , л	2,81	1,29	46	1,43	51	+11,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %		42,8		40,9		
ПСВ, л/с	6,63	3,34	51	3,91	59	
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	3,56	0,50	14	0,51	14	
Время форсированного выдоха, с		10,02		12,15		+21,3
Бодиплетизмография:						
ЖЕЛ, л	3,33	3,48	105			
ВГО, л	2,69	3,58	133			
ОЕЛ, л	4,97	6,09	123			
ООЛ, л	1,61	2,60	162			
ООЛ/ОЕЛ, %	32,9	42,8	130			
RaW _{общ} , кПа·с/л	≤0,3	1,12				
Диффузионный тест:						
V _A , л	4,82	4,29	89			
Гемоглобин, г/дл		-				
D _{ЛСО} , мл/мин/мм рт. ст.	25,63	10,02	39			
D _{ЛСО} /V _A , мл/мин/мм рт. ст./л	5,16	2,34	45			

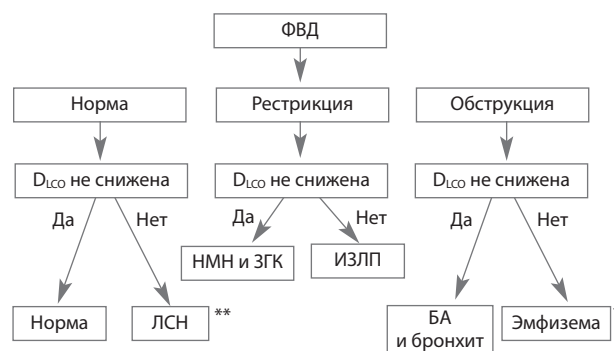
Примечание. После-БД – после ингаляции бронходилататора, КБД – коэффициент бронходилатации, ПСВ – пиковая скорость выдоха, СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость форсированного выдоха на участке 25–75% ФЖЕЛ.

зультатам дообследования в условиях стационара выписана с диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), буллезная эмфизема». Контрольная КТ органов грудной клетки от 27.09.2019, ФВД от 27.09.2019 – без существенной динамики. При повторном визите пациентке предложено 2 пути дальнейшего дообследования: исследование крови на VEGF-D вне Российской Федерации или консультация торакального хирурга в г. Москве для решения вопроса о морфологической верификации изменений в легких. В октябре 2019 г. пациентка консультирована торакальным хирургом, однако решила воздержаться от хирургической биопсии легкого. 02.12.2019 развился спонтанный правосторонний пневмоторакс, разрешен консервативно. В январе 2020 г. в медицинском центре в Германии выполнено исследование крови на VEGF-D, результат составил 2611 пг/мл. На основании клинических, рентгенологических и лабораторных данных в январе 2020 г. установлен окончательный диагноз ЛАМ. Пациентке рекомендована терапия сиропом.

Клинический случай 2

У женщины Ч., 47 лет, 1974 года рождения при первичном обращении 03.09.2019 жалобы на одышку при физической нагрузке инспираторного характера (подъем выше 2-го этажа), малопродуктивный кашель со светлой мокротой, эпизоды хрипов в грудной клетке, проходящие после откашливания. В анамнезе стаж курения в течение 20 лет по 5–10 сигарет в сутки. Экс-курильщик с 21.07.2019. С 2013 г. отмечала эпизодическое кровохарканье, с 2014 г. стал беспокоить непродуктивный кашель в утренние часы. При дообследовании выявлена гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кашель интерпретирован как внепищеводное проявление гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, однако антисекреторные препараты – без положительного влияния на кашель. С августа 2018 г. появилось снижение толерантности к физической нагрузке, прогрессирующее во времени. По данным флюорографии – без патологии, спирометрия – нарушение вентиляции легких по бронхообструктивному типу. Заподозрено бронхообструктивное заболевание (ХОБЛ? БА?), рекомендована фиксированная

Рис. 2. Упрощенный модифицированный алгоритм функциональных нарушений [11].

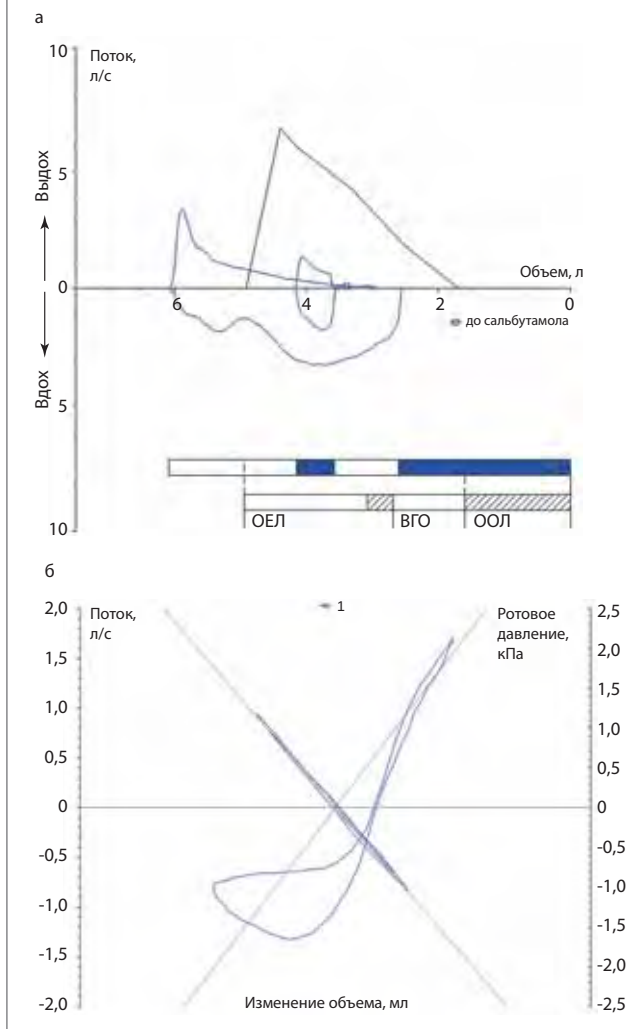


Примечание. ЛСН – легочные сосудистые нарушения, НМН – нейромышечные нарушения, ЗГК – заболевания грудной клетки, ИЗЛП – интерстициальные заболевания легких и пневмониты; * в том числе ЛАМ, гистиоцитоз, ** в том числе ранние проявления ИЗЛП.

комбинация ингаляционного глюкокортикостероида с длительно действующим бронхолитиком. Однако на фоне ингаляционной терапии отметила тремор и бессонницу, в связи с чем препарат отменен. Назначен М-холинолитик длительного действия с регрессированием кашля, но с сохранением одышки при физической нагрузке. Согласно протоколу описания КТ органов грудной клетки от 08.07.2019 в обоих легких определялись множественные участки внутридолькового и панлобулярного вздутия, заключение: КТ – картина двусторонней внутридольковой и панлобулярной эмфиземы легких (рис. 4).

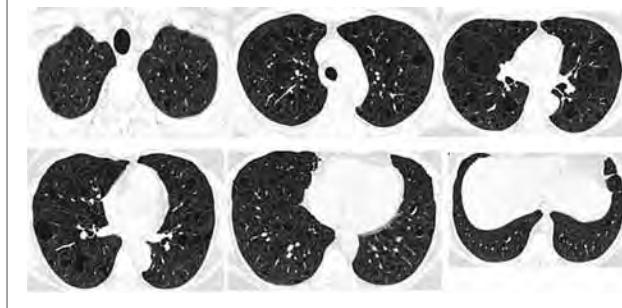
Объективно: общее состояние удовлетворительное. Индекс массы тела – 24,2 кг/м². Частота дыхательных движений – 16 в минуту. SpO₂ в покое – 93%. Дыхание везикулярное, ослабленное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений – 85 уд/мин. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет. Для уточнения генеза легочной

Рис. 3. Результаты ФВД пациентки К.: а – петля поток-объем до ингаляции сальбутамола (синего цвета), черным цветом представлены должные значения форсированного выдоха; б – петли специфического сопротивления дыхательных путей (форма петли, характерная для пациентов с обструкцией и наличием «воздушных ловушек»: изменяется наклон и линейность петли – она становится более пологой и на выдохе появляется «булавовидное» расширение) и ВГО.



трансформации пульмонологом рекомендовано дообследование. Исследование крови на $\alpha 1$ -антитрипсин – 1,8 г/л (0,9–2 г/л), частые мутации не обнаружены. Эхокардиография: полости сердца не дилатированы, трикуспидальная регургитация 1–2-й степени, систолическое давление в легочной артерии около 35–37 мм рт. ст., нарушение диастолической функции правого желудочка 1-го типа. УЗИ органов брюшной полости и почек: наличие гипоанэхогенных структур, прилежащих к левой почке, следует дифференцировать с дилатированными петлями кишечника, исключить патологию мочевыводящей системы слева. УЗИ органов малого таза: миома матки. ФВД от 09.09.2019: нарушение вентилиционной функции легких по обструктивному типу ($\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ 52%), средняя степень (ОФВ_1 менее 60% долж.): генерализованное снижение скорости форсированного выдоха; увеличение бронхиального сопротивления. ЖЕЛ не снижена, как и ОЕЛ → Данных за нарушение легочной вентилиации по рестриктивному типу не выявлено. Отмечается увеличение доли ООЛ в структуре ОЕЛ → наличие «воздушных ловушек» (?). Снижение резервного объема легких. Снижение диффузионной способности легких тяжелой степени (гемоглобин 14,8 г/дл, $D_{\text{LCO, корр}}$ 38% долж.) не пропорционально альвеолярному объему ($D_{\text{LCO, корр}}/V_A$ 47% долж.). Положительной реакции на сальбутамол (400 мкг) не выявлено

Рис. 4. КТ органов грудной клетки пациентки Ч.



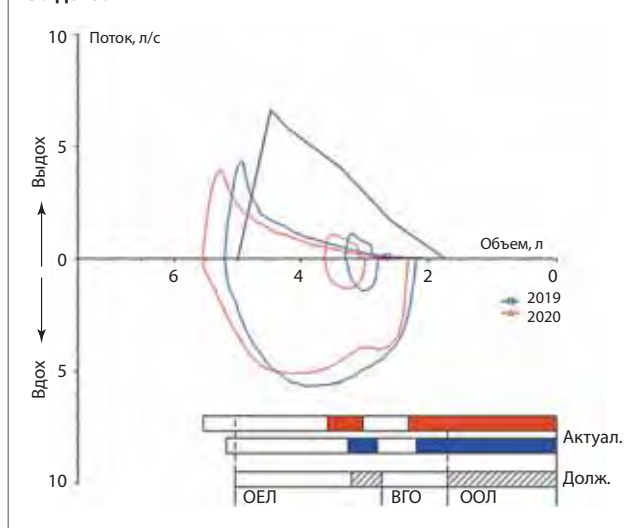
(прирост ОФВ_1 составил 140 мл и 9%). Результаты ФВД от 09.09.2019 представлены в табл. 2. Функциональные нарушения (наличие обструктивных нарушений и снижение диффузионной способности) характерны для эмфиземы, ЛАМ.

КТ органов брюшной полости и органов малого таза с контрастированием от 05.11.2019: слева, по латеральному контуру, на границе верхней и средней трети имеется неоднородный гипervasкулярный участок размером 1,7×1,5 см (накопление контраста до 144 единиц Хаунсфилда). Слева, забрюшинно, паравазально, на уровне ворот почки визуализируются несколько кистозных образований без отчетливой органной принадлежности общим размером 5,1×4,4×8,0 см. Инвазии прилежащих анатомических структур (тонкой кишки, хвоста поджелудочной железы, почечных сосудов, мочеточника, поясничной мышцы) не отмечается. Матка не увеличена, деформирована за счет гипervasкулярных образований 4,5×3,1 см и 3,0×2,9 см. На границе сканирования отмечается буллезная трансформация легочной ткани с обеих сторон. Заключение: КТ-картина забрюшинных кистозных образований слева без отчетливой органной принадлежности, наиболее вероятно, образование левой почки с подкапсульным разрывом (доброкачественного генеза? рак?). Образования тела матки. Буллезная трансформация легких. КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием от 11.11.2019: без существенной динамики с 08.07.2019. Пересмотр КТ органов брюшной полости и органов малого таза с контрастированием от 12.11.2019 (в онкологической клинике): КТ-картина рака верхнелатеральных отделов левой почки (18×15 мм), инфильтрирующего капсулу Герота с признаками метастатического поражения забрюшинных парааортальных лимфоузлов слева (многочисленные лимфоузлы, сливающиеся в конгломерат, наибольший лимфоузел до 26×31 мм), а также лимфоузлы заднего нижнего средостения (единичные парааортальные лимфоузлы до 14×14 мм). Второй пересмотр КТ-исследования от 13.11.2019: в паренхиме верхнего сегмента левой почки определяется объемное образование неправильной формы размером 14×15×14 мм, активно и неравномерно накапливает контрастное вещество. Образование расположено подкапсульно, отмечаются признаки инвазии капсулы с распространением неопластического процесса на паранефральную клетчатку. В области сосудистой ножки левой почки определяется конгломерат лимфатических узлов общим размером 47×49×68 мм. Признаков распространения опухоли на левую почечную артерию и вены левой почки не выявлено. Заключение: КТ-картина злокачественной опухоли паренхимы левой почки с признаками локальной инвазии почечной капсулы и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. В связи с подозрением на объемное образование почки пациентка госпитализирована в онкоурологическое отделение для морфологической верификации выявленных изменений. На межотделенческом консилиуме принято решение о стартовой чрескожной биопсии. 03.12.2019 под местной анестезией выполнена чрескожная

Таблица 2. Результаты ФВД от 09.09.2019 пациентки Ч.

Показатель	Значение					
	должное	исходно	% долж.	после-БД	%долж.	КБД, %
Спирометрия:						
ФЖЕЛ, л	3,25	2,91	90	3,12	96	+7,0
ОФВ ₁ , л	2,79	1,55	55	1,69	61	+9,4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %		53,1		54,3		
ПСВ, л/с	6,61	4,31	65	4,93	75	
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	3,45	0,67	19	0,70	20	
Бодиплетизмография:						
ЖЕЛ, л	3,33	2,98	90			
ВГО, л	2,74	2,82	103			
ОЕЛ, л	5,10	5,19	102			
ООЛ, л	1,71	2,21	129			
ООЛ/ОЕЛ, %	34,3	42,6	124			
Raw _{общ} , кПа·с/л	≤0,3	0,48				
Диффузионный тест:						
V _A , л	4,95	4,13	83			
Гемоглобин, г/дл		148				
D _{ЛСО} , корр, мл/мин/мм рт. ст.	25,54	9,80	38			
D _{ЛСО} , корр/V _A , мл/мин/мм рт. ст./л	5,01	2,37	47			

Рис. 5. Результаты ФВД пациентки Ч. – петли поток-объем в 2019 (синего цвета) и 2020 г. (красного цвета), черным цветом представлены должные значения форсированного выдоха.



биопсия жидкостного объемного образования в забрюшинном пространстве. Гистологическое исследование: в пределах исследованного материала злокачественного роста не обнаружено. Цитологическое исследование: в материале элементы жировой ткани, скопления овальных мезенхимальных клеток, а также сосочковые скопления клеток, подозрительных в отношении рака почки. 10.12.2019 – 2-я биопсия образования в забрюшинном пространстве. Повторное цитологическое исследование: в материале на фоне элементов периферической крови скопления овальных и веретенообразных мезенхимальных клеток, фрагменты зрелых жировых клеток, сгруппированных в скопления с атипией, на основании чего наиболее вероятна лимфангиолейомиома. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости от 19.12.2019: в забрюшинном пространстве слева, на уровне L1–LIII позвонков, определяются жидкостные объемные образования (№3–4) различной формы и размеров, от 1,0–2,0 до 4,0 см, муфтообразно

охватывающие сосудистую ножку левой почки. Положение, форма и размеры почек не изменены, контуры их ровные, четкие, структура обеих почек однородная. Заключение: кисты забрюшинного пространства слева. По результатам дообследования повторный межотделенческий консилиум сделал заключение, что данных об онкологическом процессе левой почки и забрюшинного пространства не выявлено, рекомендовано проведение позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ) для оценки состояния выявленных изменений. Таким образом, установлен диагноз ЛАМ с внелечочными проявлениями (ангиомиолипомой почки и лимфангиолейомиомой). Выполнено контрольное исследование ФВД 17.03.2020. При сравнении данных ФВД за 2019 и 2020 гг. не выявлено существенных изменений бронхиальной проходимости и диффузионной способности легких (табл. 3, рис. 5).

ПЭТ-КТ от 17.02.2020: субкапсулярное образование левой почки (18×15 мм), без гиперфиксации ФДГ, немногочисленные увеличенные лимфоузлы в средостении с измененной плотности с фоновым метаболизмом ФДГ, кистозно-солидный парааортальный конгломерат с фоновым метаболизмом ФДГ, большей вероятностью соответствуют кистозным лимфатическим массам (лимфангиолейомиома) – без динамики размеров и количества за 3 мес. После постановки окончательного диагноза ЛАМ также рекомендована патогенетическая терапия m-TOR.

Обсуждение

При наличии диффузных кистозных изменений в легких инвазивная диагностика (трансбронхиальная биопсия, хирургическая биопсия легкого) часто вызывает опасения у врачей в связи с потенциальным риском ятрогенного пневмоторакса в сравнении с общей популяцией. Однако привлекательно, что верификация диагноза ЛАМ при трансбронхиальной биопсии легких составляет 60%, при хирургической – приближается к 100% [8]. Но оптимальный подход для получения легочной ткани у пациентов с подозрением на ЛАМ неизвестен. Каждый конкретный случай требует персонализированного подхода. Однако эксперты по ЛАМ рекомендуют стремиться к минимально инвазивной диагностике этой болезни. Клинико-рентгенологическое подозрение на ЛАМ в представленных наблюдениях, дополненное исследованием VEGF-D в крови в 1-м случае и

Таблица 3. Результаты ФВД 2019–2020 гг. пациентки Ч.

Показатель	Значение				Изменение, %
	2019 г.		2020 г.		
	абс.	%долж.	абс.	%долж.	
Спирометрия:					
ФЖЕЛ, л	2,91	90	3,18	99	+9,0
ОФВ ₁ , л	1,55	55	1,60	58	+3,5
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	53,1		50,4		
ПСВ, л/с	4,31	65	3,91	59	
СОС _{25–75} , л/с	0,67	19	0,61	18	-8,6
Время форсированного выдоха, с	11,32		14,08		+24,4
Бодиплетизмография:					
ЖЕЛ, л	2,98	90	3,22	97	+8,2
ВГО, л	2,82	103	3,02	110	+7,6
ОЕЛ, л	5,19	102	5,54	109	+7,0
ООЛ, л	2,21	129	2,31	134	+5,3
ООЛ/ОЕЛ, %	42,6	124	41,8	121	-1,5
Raw _{общ} , кПа•с/л	0,48		0,40		
Диффузионный тест:					
V _A , л	4,13	83	4,35	88	+5,5
Гемоглобин, г/дл	148		145		
D _{Lco} ,корр, мл/мин/мм рт. ст.	9,80	38	10,02	39	+2,2
D _{Lco} ,корр/V _A ,мл/мин/мм рт. ст./л	2,37	47	2,30	46	-3,1

чрескожная биопсия образования забрюшинного пространства у 2-й пациентки позволили поставить диагноз ЛАМ, не прибегая к биопсии легкого.

В продемонстрированных историях развития заболевания в течение многих лет молодые женщины имели бессимптомное течение ЛАМ, о чем приходит понимание, когда выявляется выраженная трансформация легких при первых проведенном КТ-исследовании, а по ФВД – значимые обструктивные нарушения вентиляции легких со снижением диффузионной способности тяжелой степени. Однозначно, для развития подобных изменений потребовались годы.

Несмотря на бессимптомность течения, болезнь прогрессировала. Есть предположения, что течение ЛАМ имеет более доброкачественное течение, когда болезнь дебютирует с пневмоторакса, а не с одышки [14]. Но у обеих пациенток доминирующим клиническим симптомом заболевания явилась одышка, встречающаяся у 2/3 пациенток, которые страдают ЛАМ [15]. Интересен факт, что, несмотря на диффузную кистозную перестройку легких в анамнезе, нет рецидивировавших пневмотораксов, только у одной – однократный недавний эпизод этого острого состояния.

Незнание редкой патологии легких актуально для врачей всех специальностей. Флюорография или рентгенография органов грудной клетки малоинформативна при диагностике ЛАМ, что демонстрируют и наши наблюдения. Однако с учетом выраженных изменений легких в 2019 г. при внимательной оценке и на обычной рентгенограмме в предыдущие годы, вероятнее всего, – признаки эмфизематозной перестройки легких. По данным КТ органов грудной клетки ЛАМ можно диагностировать с чувствительностью 87% и специфичностью 97%. Однако и по КТ изменения в легких во 2-м клиническом примере интерпретируются как эмфизема. Хотя в дифференциально-диагностическом ряду ЛАМ есть эмфизема, так как диффузная центрилобулярная эмфизема в начальной стадии развития характеризуется наличием зон пониженной плотности, имеющих округлую форму и небольшие размеры, обычно 2–5 мм [16]. Показатели ФВД интерпретировались согласно схеме, представленной на рис. 2. При дообследовании по поводу респираторных жалоб вместо ЛАМ в качестве первоначальных диагнозов фигурируют БА и ХОБЛ с эмфиземой, что, к сожалению, тоже достаточно типично для реальной клинической практики.

В первом клиническом случае имеет место изолированное поражение легких. Как известно, для ЛАМ по данным КТ органов грудной клетки характерны тонкостенные кисты, диффузные, круглые, четко выраженные, двусторонние и без преобладания долей. Однако КТ-картина у пациентки К. не совсем типична для ЛАМ в связи с преобладанием изменений в средних отделах обоих легких и тенденции к слиянию полостей. Этот факт потребовал дифференциальной диагностики изменений с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, в том числе и с учетом длительного анамнеза курения. В частности, для изолированного поражения легких при гистиоцитозе у взрослых по мере прогрессирования болезни по КТ характерно преобладание тонкостенных полостей различного размера, иногда причудливой формы, при этом, как правило, в верхних и средней долях легких [17]. Вероятно, ранний анамнез курения у больной К. и длительность заболевания привели к таким рентгенологическим видоизменениям в легких.

Согласно рекомендациям по ЛАМ, пациентам с наличием по КТ кистозных изменений, характерных для ЛАМ, без внелегочных признаков заболевания перед биопсией легкого необходимо определить концентрацию VEGF-D. Цель определения уровня этого маркера в крови – подтверждение ЛАМ неинвазивным методом. Определение VEGF-D в настоящее время не является доступным в реальной клинической практике методом исследования. Но этот факт удалось преодолеть нашей больницей. У женщин с подозрением на ЛАМ VEGF-D является диагностически значимым для подтверждения заболевания, если его уровень выше или равен 800 пг/мл [7]. В нашем клиническом наблюдении уровень этого показателя более чем в 3 раза выше необходимого диагностического значения.

Напротив, у 2-й пациентки Ч. при дообследовании обнаружены ангиомиолипома почки и лимфангиолейомиома забрюшинного пространства. Выявленные изменения в качестве случайной находки без клинических симптомов очень

типичны для внегочечных проявлений спорадического ЛАМ. Однако исходно существовали большие подозрения на злокачественную природу этих новообразований, что в том числе и инициировало морфологическую верификацию и рекомендации о проведении ПЭТ. Исторически ЛАМ считался интерстициальным заболеванием легких, при этом на сегодняшний день болезнь относится к метастазирующим низкодифференцированным новообразованиям, состоящих из незрелых гладкомышечных клеток (ЛАМ-клеток) [7]. В классификации Всемирной организации здравоохранения от 2015 г. ЛАМ классифицирована как одна из 3 форм пеком (опухолей мезенхимальной природы, состоящих из периваскулярных эпителиоидных клеток) наряду с доброкачественными (включая светлоклеточные опухоли) и злокачественными пеками [18]. Из-за низкой степени злокачественности и медленного роста новообразований при ЛАМ 18-фтордезоксиглюкоза при ПЭТ эффективно не поглощается, и поэтому обычно это исследование не выполняется. В клиническом примере пациентки Ч. мы получили аналогичное заключение. Таким образом, морфологическая верификация забрюшинного образования позволила определить природу локальных изменений, а в итоге и поставить диагноз определенного ЛАМ.

В настоящее время при клиническом подозрении на ЛАМ не рекомендуют ставить диагноз ЛАМ только на основании характерной картины по данным КТБВ. В представленных ситуациях вопрос постановки окончательного диагноза ЛАМ принципиален в связи с выраженными клинико-рентгенологическими и инструментальными изменениями и необходимостью назначения патогенетической терапии.

Заключение

Исследования, посвященные ЛАМ, в последние несколько десятилетий привели к заметному прогрессу в изучении заболевания, изменению парадигмы диагностики, развитию целенаправленной терапии ЛАМ. Анамнезы представленных пациенток демонстрируют возможности реальной клинической практики диагностики орфанного заболевания легких минимально инвазивными методами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Henske EP, McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest.* 2012; 122: 3807–16. DOI: 10.1172/JCI58709

2. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015; 10: 1243–60. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000630
3. Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell.* 2010; 40: 310–22. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.026
4. Kumasaka T, Seyama K, Mitani K, et al. Lymphangiogenesis-mediated shedding of LAM cell clusters as a mechanism for dissemination in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1356–66. DOI: 10.1097/01.pas.0000172192.25295.45
5. Chang WY, Cane JL, Blakey JD, et al. Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Res.* 2012; 13: 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34
6. Johnson SR, Cordier JF, Lazor R, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis. *Eur Respir J.* 2010; 35: 14–26. DOI: 10.1183/09031936.00076209
7. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management. ATS/JRS Committee on Lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194 (6): 748–61. DOI: 10.1164/rccm.201607-1384ST
8. Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM, et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. An Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guideline. ATS Assembly on Clinical Problems. *J Respir Crit Care Med.* 2017; 196 (10): 1337–48. DOI: 10.1164/rccm.201709-1965ST
9. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. National Institutes of Health Rare Lung Diseases Consortium. MILES Trial Group. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011; 364 (17): 1595–606. DOI: 10.1056/NEJMoa1100391
10. Pellegrino R, Viegli G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948–68. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205
11. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Диагностические возможности исследования диффузионной способности легких. *Мед. алфавит.* 2020; 25: 22–5 [Nekliudova GV, Cherniak AV. Diagnosticheskie vozmozhnosti issledovaniia diffuzionnoi sposobnosti legkikh. *Med. alfavit.* 2020; 25: 22–5 (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-22-25
12. McLean A, Warren PM, Gillooly M, et al. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax.* 1992; 47: 144–9. DOI: 10.1136/thx.47.3.144
13. Черняк А.В., Макарова М.А., Авдеев С.Н. Функция внешнего дыхания у больных лимфангиолейоматозом. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2021; 79: 21–31 [Cherniak AV, Makarova MA, Avdeev SN. Lung function in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2021; 79: 21–31 (in Russian)]. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-79-21-31
14. Cohen MM, Pollock-BarZiv S, Johnson SR. Emerging clinical picture of lymphangioleiomyomatosis. *Thorax.* 2005; 60: 875. DOI: 10.1136/thx.2004.035154
15. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangioleiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 105. DOI: 10.1164/rccm.200409-1298OC
16. Тюрин И.Е. Визуализация хронической обструктивной болезни легких. *Практ. пульмонология.* 2014; 2: 40–6 [Tiurin IE. Vizualizatsiia khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Prakt. pul'monologiya.* 2014; 2: 40–6 (in Russian)].
17. Hartman TE, Tazelaar HD, Swensen SJ, Muller NL. Cigarette smoking: CT and pathologic findings of associated pulmonary diseases. *Radiographics.* 1997; 17 (2): 377–90. DOI: 10.1148/radiographics.17.2.9084079
18. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangioleiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch.* 2000; 67 (5): 311–29. DOI: 10.1272/jnms.67.311

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU

Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Клинический случай

Г.М. Кукулина[✉], Н.Н. Макарьянц

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

В данной статье представлен необычный случай легкого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией, включающей волосатоклеточный лейкоз, хроническую форму генерализованного туберкулеза и тромбоз глубоких вен нижних конечностей, которая проявлялась только слабовыраженными симптомами общей интоксикации.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, волосатоклеточный лейкоз, саркоидоз

Для цитирования: Кукулина Г.М., Макарьянц Н.Н. Описание течения инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией: волосатоклеточным лейкозом, хронической формой генерализованного саркоидоза, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Клинический случай. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 292–295. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200815

CASE REPORT

Description of COVID-19 infection course in a patient with multiple comorbidity: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis and deep vein thrombosis in the lower extremities. Case report

Galina M. Kuklina[✉], Natalia N. Makar'iants

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Abstract

This article presents an unusual case of a mild novel coronavirus infection COVID-19 in a patient with multiple comorbidity, including hairy cell leukemia, chronic generalized tuberculosis deep vein thrombosis in the legs which manifested with mild symptoms of general intoxication only.

Keywords: novel coronavirus infection, hairy cell leukemia, generalized sarcoidosis

For citation: Kuklina GM, Makar'iants NN. Description of COVID-19 infection course in a patient with multiple comorbidity: hairy cell leukemia, chronic generalized sarcoidosis and deep vein thrombosis in the lower extremities. Case report. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 292–295. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200815

В 2020 г. весь мир впервые столкнулся с новой коронавирусной инфекцией. Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 – SARS-CoV-2. Данный вирус привел к глобальной пандемии, которая уже затронула более 40 млн 300 тыс. человек с более чем 1 млн 120 тыс. подтвержденных случаев смерти [1, 2]. Многие специалисты указывают на то, что наличие коморбидной патологии значительно повышает риск неблагоприятного исхода заболевания. За счет наличия коморбидности происходит потенцирование повреждающего действия вируса, вследствие чего возникают цитокиновый шторм, реактивация хронической патологии и, соответственно,

развитие осложнений, возможных лекарственных взаимодействий [3].

Коморбидность является одним из определяющих факторов прогноза внутрибольничной летальности у пациентов с COVID-19. При этом ее следует анализировать с учетом возрастных особенностей пациентов. Индекс коморбидности Charlson с поправкой на возраст представляется удобным инструментом для определения прогноза при COVID-19, который можно оценивать как серьезный при значениях индекса 3 балла и более [4].

Пациенты со злокачественными заболеваниями относятся к группе риска тяжелого течения COVID-19, поскольку более восприимчивы к вирусным инфекциям из-за имеющейся у них медикаментозной иммуносупрессии вследствие применения химиотерапии (ХТ), вне зависимости от сроков ее проведения. Различные виды рака вызывают подавление имму-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кукулина Галина Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: kgm74@mail.ru

Макарьянц Наталья Николаевна – д-р мед. наук, зав. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: roman4000@yandex.ru

[✉]Galina M. Kuklina – Cand. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: kgm74@mail.ru

Natalia N. Makar'iants – D. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: roman4000@yandex.ru

нитета в разной степени, это зависит от стадии рака, спектра применяемой терапии, степени злокачественности и вовлеченности пораженных органов и систем [5]. Определены факторы и сопутствующие заболевания, которые могут быть связаны с неблагоприятным прогнозом при заражении COVID-19: возраст старше 60 лет; хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, вредные привычки (курение), прием отдельных групп лекарственных препаратов [6]. При нынешней пандемии коронавирусной болезни COVID-19 больные раком считаются очень уязвимой группой. В частности, ХТ отрицательно влияет на функцию лейкоцитов, вызывая лейкопению и снижение защитных возможностей организма, следовательно, данные пациенты могут иметь повышенный риск тяжелого течения COVID-19 и, соответственно, худший прогноз [7]. После изучения первых случаев заболевших и летальности от новой коронавирусной инфекции обнаружено, что микротромбозы у пациентов с инфекцией COVID-19 диагностировались уже в течение первых суток: 2,8% – тромбозомалия легочной артерии (по некоторым данным – 13,6%), 1,7% – венозные тромбозы, 2,5% – ишемические инсульты, 1,1% – острый коронарный синдром [8]. При этом в ходе проведенных исследований стало ясно, что в группе получавших антикоагулянты летальность составила 29,1% с медианой выживаемости 21 день, тогда как в группе не получавших антикоагулянты – 62,7% с медианой выживаемости 9 дней, что затем нашло свое отражение в клинических рекомендациях по лечению новой коронавирусной инфекции [9]. Учитывая изложенное, можно предполагать, что у пациента с множественной сочетанной патологией предполагается наиболее тяжелое течение новой коронавирусной инфекции, однако положительный исход заболевания дал основание для описания данного клинического примера.

Мужчина, 54 лет, поступил в ФГБНУ ЦНИИТ в ноябре 2019 г. с жалобами на повышение температуры тела до 38°C, сухой кашель, потливость, слабость, высыпания на коже голеней и бедер. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с июня 2019 г., когда появились отеки голеностопных суставов, макулезные высыпания в области отекающих суставов, повысилась температура тела до 39°C, появился кашель слабой интенсивности. При обращении к терапевту по месту жительства установлен диагноз бронхита, назначена терапия Бетаклавом, и рекомендована консультация ревматолога. Ревматологом установлен диагноз артропатии голеностопных суставов с васкулитом, назначен Ибуклин и рекомендовано заменить Бетаклав на цефтриаксон. В условиях приема цефтриаксона у пациента появилась распространенная сыпь на коже туловища и конечностей, расцененная как проявление инфекционного заболевания. Пациент консультирован инфекционистом: установлен диагноз мононуклеоза, назначена терапия ацикловиром в сочетании с дексаметазоном, после чего состояние пациента улучшилось (снизилась температура, уменьшились кожные высыпания). Однако при прекращении терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) пациент вновь стал отмечать повышение температуры до 39°C, озноб, слабость, сухой кашель, одышку, снижение массы тела на 5 кг. В связи с этим 01.08.2019 он госпитализирован в городскую клиническую больницу, где при обследовании в клиническом анализе крови наблюдалась анемия (гемоглобин 96 г/л), лейкопения до $1,8 \times 10^9/\text{л}$, ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) до 40 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка – 76 мг/л. На компьютерной томограмме органов грудной клетки (КТ ОГК) от 02.08.2019 наблюдались множественные очаговые образования легких, количественная гиперплазия интраторакальных лимфатических узлов, спленомегалия. В иммунограмме: антинуклеарный фактор отрицательный во всех титрах, антитела к кардиолипинам, антинейтрофильные цитоплазматические антитела: протеиназа 3, миелопероксидаза, антитела к базальной мембране

клубочков, ревматоидный фактор, антитела к ядерным антигенам отрицательные. Бактериальный посев крови трижды отрицательный. Пациент консультирован онкологом, рекомендовано дообследование по онкопрограмме. Онкомаркеры – раковый антиген СА 19-9, раковый эмбриональный антиген, α -фетопротейн, хорионический гонадотропин человека – не превышали референсных значений. Пациенту 09.08.2019 проведена трепанобиопсия, где обнаружен гипоклеточный костный мозг, с мелкоклеточными некрозами, с угнетением эритроцитарного и миелоцитарного ростков кроветворения, со сдвигом влево миелоидного и тромбоцитарного ростков кроветворения, с нарушением пространственного расположения миелоидного ростка. Опухолевого роста не выявлено, в связи с чем лимфопролиферативное заболевание исключено. Пациенту продолжен поиск инфекционного заболевания. Все результаты серологического исследования крови на иерсиниоз, псевдотуберкулез, сальмонеллез, бруцеллез оказались отрицательными. Анализ крови на геморрагическую лихорадку с почечным синдромом и лептоспироз – отрицательный. Для исключения туберкулеза пациенту выполнена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, результат отрицательный. Установлен диагноз саркоидоза, но морфологически не верифицирован. Пациенту назначена терапия преднизолоном 30 мг/сут. В условиях приема данной терапии состояние пациента улучшилось: уменьшились температура, одышка, кашель. Однако при контрольной КТ ОГК от 04.09.2019 при сравнении с исследованием от 02.08.2019 отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения количества мелких очагов и появления субплевральных зон консолидации в легких, увеличения размеров лимфатических узлов средостения. Рекомендовано заменить преднизолон на Метипред 24 мг/сут и продолжить онкологический поиск в условиях онкологического диспансера. При проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ, от 08.09.2019 зарегистрировано наличие патологической метаболически активной ткани неопластического характера в нижних шейных, внутригрудных лимфатических узлах (ВГЛУ) и паренхиме легких. Повторно консультирован онкологом 17.09.2019, заподозрено лимфопролиферативное заболевание, рекомендованы прекращение приема системных ГКС и консультация торакального хирурга относительно возможности выполнения торакоскопии с целью получения морфологического материала одного из субплевральных очагов в легких. Но при этом на контрольной КТ ОГК от 18.09.2019 при сравнении с КТ ОГК от 04.09.2019 отмечалась положительная динамика. Выполнению хирургической биопсии легкого помешал следующий факт: в конце сентября 2019 г. пациент стал отмечать появление болей в правой подколенной ямке, при ультразвуковом исследовании сосудов нижних конечностей выявлены признаки острого тромбоза в бассейне малой подкожной вены справа с распространением в подколенную вену, флотация головки тромба в правой подколенной вене на протяжении 27 мм. Пациент госпитализирован в хирургическое отделение, где получал терапию пентоксифиллином, Фраксипарином, Ксарелто, нестероидными противовоспалительными средствами с положительным клиническим эффектом, и 02.10.2019 пациенту выполнена имплантация съемного кава-фильтра; 03.10.2019 – экстирпация лимфоузлов надключичной области слева. При морфологическом исследовании – картина и иммунофенотип наиболее всего соответствовали гранулематозному лимфадениту (множественные гранулемы из эпителиоидных и ксантомных клеток, окруженных мелкими лимфоидными клетками, плазмócитами, единичными гигантскими многоядерными клетками, отдельные крупные гранулемы с центральным некрозом). При контрольной КТ ОГК от 14.11.2019 получена разнонаправленная динамика.

В ноябре 2019 г. (через 5 мес после дебюта заболевания) пациент госпитализирован в ФГБНУ ЦНИИТ с целью вери-

Таблица 1. Гемограмма от 02.12.2019

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Тромбоциты, $10^9/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	П/я, %	С/я, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ (Вестергрен), мм/ч
02.12.2019	121	3,98	243	2,2	6	56	1	32	5	129

Примечание. П/я – палочкоядерные лейкоциты, с/я – сегментоядерные лейкоциты.

фикации диагноза. Состояние при поступлении – средней степени тяжести. Температура тела $37,6^{\circ}\text{C}$. Кожа и слизистые оболочки чистые, обычной влажности и окраски, на коже голеней и бедер образования синюшного цвета, плотные, безболезненные при пальпации. На передней поверхности левой голени остаточные изменения после перенесенной стрептодермии. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, проводится во все отделы легких. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Сатурация (SpO_2) 98%. Тоны сердца звучные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 96 уд/мин. Артериальное давление 140/100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см из-под края реберной дуги, плотная, безболезненная при пальпации. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При обследовании проба Манту с 2 туберкулиновыми единицами – реакция отрицательная от 29.11.2019. Кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – реакция отрицательная от 29.11.2019. В клиническом анализе крови (табл. 1) обращала на себя внимание лейкопения $2,2 \times 10^9/л$, ускоренная СОЭ до 129 мм/ч.

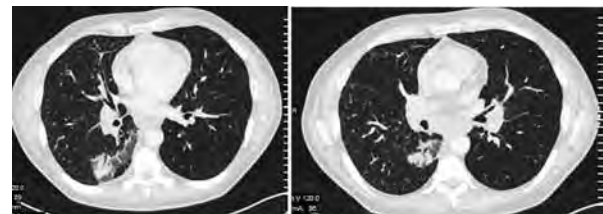
Анализ мочи, биохимический анализ крови, показатели функции внешнего дыхания – без отклонений от нормы. На электрокардиограмме от 09.12.2019 отмечались синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 93 уд/мин; нормальное положение электрической оси сердца; нарушение внутрижелудочковой проводимости.

На КТ ОГК (рис. 1) визуализировалось выраженное уменьшение нижней доли правого легкого в объеме. В ее проекции, на фоне несколько утолщенной и деформированной костальной плевры, визуализируются участки уплотнения легочной ткани по типу «альвеолярной инфильтрации» и «матового стекла», в структуре которых прослеживаются несколько деформированные субсегментарные бронхи и бронхи меньших генераций. В проекции S3 и S4х верхней доли, средней доли правого легкого – наличие разнокалиберных солидных и частично солидных очагов, центрилобулярных очагов на фоне несколько утолщенных и деформированных внутри- и междольковых перегородок. Слева полисегментарно – наличие схожих очагов, меньших по количеству. Единичный мелкий кальцинат в структуре инфильтрата в S8 справа.

Трахея и крупные бронхи проходимы, стенки их утолщены, несколько уплотнены.

Структуры средостения дифференцированы. ВГЛУ множественные, увеличены из всех групп (максимально – до 27 мм из бифуркационной группы). При бронхологическом исследовании от 26.11.2019 визуально – шпоры верхнедолевого бронха слева и шпоры долевого и сегментарных бронхов расширены, их слизистая оболочка утолщена за счет компрессии прилежащими ВГЛУ. Устья бронхов 3–4-го порядка слева деформированы, некоторые – щелевидно за счет перибронхиальной компрессии и перибронхиального рубцевания. На слизистой оболочке крупных бронхов слева на фоне выраженной эктазии сосудов слизистой оболочки имеются разновозрастные изменения, характерные для хронического саркоидозного процесса, от мелкоочаговых бугорко-рубцовых высыпаний по типу «булыжной мостовой» до белесоватых единичных бляшек, например, на слизистой оболочке дистальной части левого главного бронха. В бронхах слева – вязкий слизистый секрет. Справа – изменения похожего характера на слизистой оболочке и в большей степени рубцового характера. Практически все сегментарные бронхи правого легкого деформиро-

Рис. 1. КТ ОГК от 14.11.2019.



ваны, особенно В3, 4, 6, 10 справа (щелевидно) за счет рубцовых изменений и перибронхиальной компрессии, шпоры всех видимых бронхов расширены, утолщены, некоторые имеют S-образную форму. Также выражены эктазия сосудов слизистой оболочки и контактная кровоточивость.

Из материала жидкости бронхоальвеолярного лаважа (жБАЛ) ДНК микобактерии туберкулеза и кислотоустойчивые микобактерии не получены. При цитологическом исследовании жБАЛ лимфоцитоз – 66%, нейтрофилов – 4%, альвеолярных макрофагов – 30%. В цитологическом материале чрезбронхиальной биопсии легкого определены клетки инородных тел, скопления эпителиоидов и отдельно лежащие эпителиоидные клетки. При гистологическом исследовании биоптата легкого выявлена воспалительная инфильтрация, в основном лимфогистиоцитарная с примесью единичных сегментоядерных лейкоцитов, в том числе и эозинофилов. Наблюдалась гиперплазия мышечных волокон. Очагов некроза и гранулем не обнаружено.

Таким образом, в результате проведенного обследования пациенту установлен клинический диагноз: саркоидоз ВГЛУ, легких, бронхов, периферических лимфоузлов, кожи, хроническое течение, активная фаза. Лейкопения неуточненная.

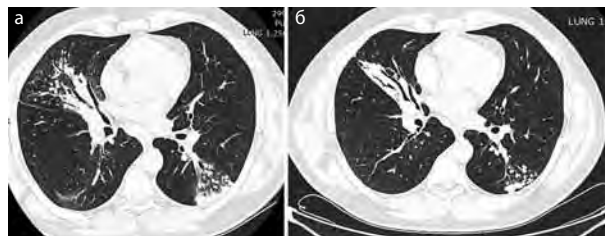
Диагноз саркоидоза установлен на основании анамнеза (наличие синдрома Лефгрена: повышение температуры тела до 38°C , внутригрудная лимфоаденопатия, высыпания на коже по типу узловатой эритемы), характерной эндоскопической картины при бронхологическом обследовании (компрессионный синдром, деформация слизистой оболочки бронхов по типу «булыжной мостовой», эктазия сосудов слизистой оболочки бронхов), лимфоцитоза в материале жБАЛ до 66%, обнаружения скопления эпителиоидных клеток по данным цитологии биоптата легкого. Учитывая генерализованный тип проявления заболевания, пациенту назначена терапия преднизолоном 25 мг/сут, Эндоксаном (который вскоре отменен из-за сохраняющейся лейкопении), метилурацилом в сочетании с курсом экстракорпоральных методов лечения (плазмаферез и лимфоцитоплазмаферез с модификацией лимфоцитов преднизолоном) с положительным клиническим эффектом: нормализовалась температура, уменьшились слабость и потливость. При этом при динамическом наблюдении в гемограмме сохранялась лейкопения 2,6, нарастал уровень СОЭ до 147 мм/ч (табл. 2).

Учитывая сложившуюся клиническую ситуацию, нами сделано предположение о наличии у пациента «саркоидной» реакции на неуточненное гематологическое и/или лимфопролиферативное заболевание. В январе 2020 г. пациент обратился в ФГБУ «НМИЦ гематологии», где выполнен пересмотр предыдущих препаратов трепанобиопсии и проведена повторная трепанобиопсия с проведением иммуногистохимического анализа. В результате осуществленных диагностических мероприятий установлен диагноз волосатоклеточного лейкоза с поражением периферических и вис-

Таблица 2. Гемограмма: сравнение от 09.12.2019 и 16.12.2019

Дата	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, $10^{12}/л$	Тромбоциты, $10^9/л$	Лейкоциты, $10^9/л$	П/я, %	С/я, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ (Вестергрен), мм/ч
09.12.2019	129	4.09	193	3.1	7	55	2	32	4	147
16.12.2019	133	4,21	172	2,6	6	49	1	39	5	137

Рис. 2. КТ ОГК: а – от 24.08.2020; б – от 14.01.2021.



цереальных лимфоузлов, селезенки, костного мозга. Пациенту проводилась терапия интерфероном α по 3 млн ед. 3 раза в неделю, курс ХТ кладрибином, в результате чего достигнута нормализация показателей гемограммы (лейкоциты $4,2 \times 10^9/л$). В течение 8 мес постепенно доза преднизолона снижена до 10 мг/сут, но при попытке редуцирования дозы ниже 10 мг/сут у больного вновь повышалась температура и наблюдалась отрицательная динамика по данным КТ ОГК, в связи с чем доза преднизолона вновь повышена до 15 мг/сут и сохранена до настоящего времени. Также пациент получал лечение по поводу тромбоза вен нижних конечностей (ривароксабан 20 мг/сут). Состояние его оставалось стабильным, удовлетворительным в течение 1 года (до января 2021 г.). С 3 января 2021 г. у пациента появились слабость, кашель, потеря обоняния, повышение температуры до $37,2^\circ\text{C}$. ПЦР-тест на коронавирус SARS-CoV-2 положительный дважды – от 06.01.2021 и 11.01.2021. Назначен умифеновир с положительным клиническим эффектом в течение 1 нед. При контрольной КТ ОГК от 02.02.2021 отмечалась дальнейшая положительная динамика в виде незначительного уменьшения инфильтрации и очаговых изменений в легочной ткани, относящихся к саркоидозному процессу. Изменений, характерных для вирусной пневмонии, не выявлено (рис. 2).

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует необычный случай легкого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента с множественной коморбидной патологией, проявляющейся только слабовыраженными симптомами общей интоксикации, купируемыми в течение 7 дней.

Наблюдая за пациентом, мы предполагали тяжелое течение заболевания с высокой вероятностью развития ковид-ассоциированной пневмонии с дыхательной недостаточностью и неблагоприятным исходом. С одной стороны, генерализованная форма саркоидоза, требующая обязательного постоянного приема пациентом системных ГКС-препаратов, указания на развитие тяжелого тромбоза вследствие их приема в анамнезе увеличивали наши опасения относительно риска развития у него тромбоэмболии легочной артерии. С другой стороны, наличие волосатокле-

точного лейкоза как онкологического процесса самого по себе относил пациента в группу риска тяжелого течения вирусной инфекции COVID-19. И усугублялась ситуация предшествующим курсом ХТ кладрибином, что в сумме с ГКС-препаратами теоретически увеличивало общий иммуносупрессивный эффект.

Таким образом, по всем описанным критериям у данного пациента присоединение любой оппортунистической инфекции должно было утяжелять его состояние. Однако мы наблюдали совсем иное течение вирусной инфекции, которое мы склонны объяснять постоянным приемом системных ГКС-препаратов в сочетании с антикоагулянтами, а также использованием интерферона α в составе комплексной ХТ на предыдущем этапе лечения рака крови. На наш взгляд, это помогло предотвратить развитие вирусного пневмонита и тромбоэмболических осложнений у данного пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Адылханов Т.А., Кайдарова Д.Р., Белихина Т.И., Рахманкулова А.М. Клинические особенности коронавирусной инфекции среди пациентов с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан. *Наука и здравоохранение*. 2020; 5 (22): 5–17 [Adykhonov TA, Kaidarova DR, Belikhina TI, Rakhmankulova AM. Klinicheskie osobennosti koronavirusnoi infektsii sredi patsientov s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazakhstan. *Nauka i zdavookhraneniye*. 2020; 5 (22): 5–17 (in Russian)]. DOI: 10.34689/SH.2020.22.5.001
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21 (3): 335–7.
- Baumann T, Delgado J, Montserrat E. CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report. *Leukemia*. 2020; 34: 1–3.
- Молодчиков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю., и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48: 1–10 [Molochkov AV, Karateev DE, Ogneva EU, et al. Komorbidnye zabolevaniya i prognozirovaniye iskhoda COVID-19: rezul'taty nabludeniya 13 585 bol'nykh, nakhodivshikhsia na statsionarnom lechenii v bol'nitsakh Moskovskoi oblasti. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2020; 48: 1–10 (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040
- Hanna TP, Evans GA, Booth CM. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020; 5: 268–70.
- Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-CoV-2: a multicenter study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov*. 2020; 10 (6): 783–91.
- Robilotti EV, Babady NE, Kamboj M, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. *Nat Med*. 2020; 26 (8): 1218–23.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New Engl J Med*. 2020; 383 (2): 120–8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (утв. Минздравом России 3 июня 2020 г.)». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74212510/>. Ссылка активна на 05.06.2020 [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (approved by the Ministry of Health of Russia on June 3, 2020)". Available at: <https://base.garant.ru/74212510/>. Accessed: 05.06.2020 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCOR.RU

Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания

Д.И. Трухан[✉], Н.В. Багисева, А.В. Мордык, Е.Ю. Небесная

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Современный подход к профилактике и лечению острых респираторных вирусных инфекций заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса. Иммуномодуляторы проявляют неспецифическое действие при острых респираторных вирусных инфекциях, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности. В 1-й части обзора рассмотрены особенности аминодигидрофталазиндиона натрия и опыт его применения при патологии органов дыхания. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Во 2-й части обзора рассматриваются результаты первых исследований по применению аминодигидрофталазиндиона натрия для профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции. В последнее время большое внимание уделяется отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции. В заключительной части обзора обсуждаются различные аспекты пост-COVID-синдрома и рассматриваются возможности аминодигидрофталазиндиона натрия на этапе реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, грипп, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, пост-COVID-синдром, профилактика, лечение, реабилитация, иммуномодуляторы, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит

Для цитирования: Трухан Д.И., Багисева Н.В., Мордык А.В., Небесная Е.Ю. Аминодигидрофталазиндион натрия в профилактике, лечении и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839

REVIEW

Aminodihydrophthalazinedione sodium in prevention, therapy and rehabilitation of patients with respiratory diseases

Dmitry I. Trukhan[✉], Natalya V. Bagisheva, Anna V. Mordyk, Ekaterina Yu. Nebesnaya

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

The modern approach to the prevention and treatment of acute respiratory viral infections consists in the use of drugs that increase the body's defenses, helping to create a barrier to the penetration of the virus. Immunomodulators exhibit a nonspecific effect in acute respiratory viral infections, which makes it possible to use them against various types of respiratory viruses without accurate laboratory diagnostics and expands clinical capabilities. In the first part of the review, the features of sodium aminodihydrophthalazinedione and the experience of its use in respiratory pathology are considered. The pandemic of the novel coronavirus infection (COVID-19), spread by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has become a challenge to health systems around the world. The second part of the review reviews the results of the first studies on the use of sodium aminodihydrophthalazinedione for the prevention and treatment of new coronavirus infection. Recently, much attention has been paid to the long-term consequences of the postponed coronavirus infection. In the final part of the review, various aspects of the "post-COVID syndrome" are discussed and the possibilities of aminodihydrophthalazinedione sodium at the stage of rehabilitation after a coronavirus infection are discussed.

Keywords: acute respiratory viral infections, influenza, novel coronavirus infection, COVID-19, post-COVID syndrome, prevention, treatment, rehabilitation, immunomodulators, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit

For citation: Trukhan DI, Bagisheva NV, Mordyk AV, Nebesnaya EYu. Aminodihydrophthalazinedione sodium in prevention, therapy and rehabilitation of patients with respiratory diseases. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 296–303. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200839

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) вызывают массовые заболевания, которыми, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно заболевает каждый 3–4-й житель планеты. ОРВИ являются плохо контролируемыми инфекциями и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [1].

Многообразие возбудителей ОРВИ делает практически невозможным проведение столь масштабных профилактических мероприятий, как это делается в отношении вируса гриппа [2, 3].

Исследования иммунопатогенеза ОРВИ и гриппа последних десятилетий убедительно показали, что респираторные вирусы грубо вмешиваются в сбалансированную систему

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Багисева Наталья Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Мордык Анна Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. фтизиатрии и фтизиохирургии ОмГМУ. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Небесная Екатерина Юрьевна – клин. ординатор каф. госпитальной терапии ОмГМУ. ORCID: 0000-0001-6177-2889

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Natalya V. Bagisheva – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

Anna V. Mordyk – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: amordik@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6196-7256

Ekaterina Yu. Nebesnaya – Clinical Resident, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0001-6177-2889

цитокинов. От адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В организме 1-й эшелон антиинфекционной защиты обеспечивается клетками врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки и естественные киллеры – NK-клетки), которые организуют реакции адаптивного иммунитета в ответ на внедрение патогена. При этом запускаются пролиферация и дифференцировка лимфоцитов, активируются макрофаги, в дальнейшем подключаются вспомогательные или антигенпрезентирующие клетки. В результате наблюдается выброс иммунокомпетентными клетками цитокинов, запускающих как местные, так и системные воспалительные реакции [4].

Современный подход к профилактике и лечению ОРВИ заключается в применении препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса [5, 6]. Иммуномодуляторы проявляют неспецифическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности. Обоснованием применения иммуномодуляторов при ОРВИ и гриппе служат полученные данные о патогенетической роли цитокиновых реакций, которые запускают каскад иммунологических реакций клеточного и гуморального типа [1].

Применение препарата Галавит® для профилактики и лечения заболеваний органов дыхания

Аминодигидрофталазиндион натрия – препарат Галавит® компании СЭЛВИМ, ООО (Россия) – является синтетическим иммуномодулятором с дополнительным противовоспалительным действием и применяется в клинической практике с 1997 г.

Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, NK-клеток). Галавит® нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность NK-клеток. При этом препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям вирусной, бактериальной и грибковой этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций.

Галавит® также нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН) α и γ клетками-продуцентами. При воспалительных заболеваниях препарат обратимо на 6–8 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина (ИЛ)-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма.

Галавит® снижает выработку гиперактивированных макрофагами активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия свободных радикалов. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функций макрофагов, снижению уровня аутоагрессии.

Стимулируя активность нейтрофильных гранулоцитов, Галавит® усиливает фагоцитоз и повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям.

Препарат доказал свою эффективность в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа, других инфекций бактериальной и вирусной этиологии [1, 7, 8]. У пациентов с гриппом применение препарата Галавит® уменьшает продолжительность

катарального и интоксикационного синдромов, позитивно влияет на гематологические показатели: способствует снижению количества лейкоцитов, исчезновению палочкоядерного сдвига, нормализации скорости оседания эритроцитов [8]. Галавит® дополняет специфическую противогриппозную вакцинацию для повышения профилактического эффекта против не только вируса гриппа, но и широкого спектра возбудителей ОРВИ [1, 8].

Препарат хорошо переносится, не оказывает аллергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия. При применении препарата Галавит® побочные эффекты практически отсутствуют, за исключением редких случаев индивидуальной непереносимости.

При использовании препарата Галавит® в пульмонологической практике отмечается, что его уникальность заключается в том, что, не являясь иммуносупрессантом, в острый период инфекционно-воспалительных заболеваний он способен обратимо снижать избыточную активность моноцитов и макрофагов, продукцию ими провоспалительных цитокинов, а также генерацию реакционно-способных радикалов кислорода. Так, применение препарата Галавит® при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) сопровождалось положительной динамикой иммунных показателей ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, что способствовало достижению ремиссии заболевания [9]. В другом исследовании применение препарата Галавит® у пациентов с ХОБЛ в период обострения и реконвалесценции также приводило к достоверному снижению количества ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 [10].

Исследования иммунопатогенеза туберкулезной инфекции в последнее десятилетие продемонстрировали ведущую роль Th1-иммунного ответа в формировании противотуберкулезного протективного иммунитета, а также существенное влияние на исход заболевания баланса цитокинов и выработки эндогенного ИФН- γ , что предполагает применение современных иммуностропных препаратов, в том числе Галавит® [11, 12]. Так, применение препарата Галавит® в комплексной терапии инфильтративного туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, позволяет нормализовать уровень цитокинов, повысить пролиферативную активность Т-лимфоцитов и NK-клеток, снизить уровень иммуноглобулина Е (IgE), что способствует повышению эффективности лечения пациентов с сочетанной патологией [13].

Таким образом, применение препарата Галавит® в профилактике и лечении заболеваний органов дыхания способствует нормализации клеточной иммунной реакции (восстанавливает активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета, регулирует выработку эндогенных интерферонов, повышает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям), снижает уровень оксидантного стресса (защищает ткани и органы от разрушительного воздействия свободных радикалов), сокращает частоту, выраженность и длительность инфекций (способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма); применяется в лечении острых вирусных инфекций, бактериальных осложнений, обострении хронических заболеваний дыхательной системы.

Коронавирусная инфекция (COVID-19)

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая новым коронавирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира [14].

В марте 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии инфекции COVID-19 [15]. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [14, 16, 17].

Однако для этого заболевания также характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и

дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [14].

Коронавирус SARS-CoV-2 повреждает альвеолярные клетки и запускает локальный иммунный ответ с активацией моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, которые вызывают активную генерацию провоспалительных цитокинов, провоцируя цитокиновый шторм. SARS-CoV-2 вмешивается в сбалансированную систему цитокинов, и от адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В условиях адекватного иммунного статуса альвеолярные макрофаги распознают и фагоцитируют апоптотические клетки. В случае несбалансированного иммунного ответа, в том числе на фоне повышенной проницаемости сосудов, происходит избыточная инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-клетками с последующим развитием цитокинового шторма и неконтролируемой гиперпродукцией активированными иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), что в итоге приводит к формированию обширного очага воспаления, отеку легких, синдрому системной воспалительной реакции и полиорганному повреждению [14, 16, 18, 19].

При лечении коронавирусной пневмонии особое значение приобретает не только купирование цитокинового шторма, но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений, в том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов являются залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза [17–19].

Опыт применения препарата Галавит® для профилактики и лечения коронавирусной инфекции (COVID-19)

В условиях формирования новых эпидемических и патогенетических характеристик инфекционных заболеваний чрезвычайно важным становится применение современных препаратов, способных усиливать естественные защитные силы организма. К таким препаратам относится Галавит®, имеющий широкий спектр иммуномодулирующей активности, а также обладающий противовоспалительным и антиоксидантным действием [20].

В клинике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» проведено ретроспективное наблюдательное (неинтервенционное) исследование эффективности препарата Галавит® в профилактике развития средних и тяжелых форм COVID-19 у медицинских работников-добровольцев, осуществляющих деятельность в «красной зоне» стационара в условиях высокого риска заражения SARS-CoV-2 и развития COVID-19 [21]. В исследование были включены 250 участников (96 – в основной группе, 154 – в группе контроля). В основной группе при проведении профилактики препаратом Галавит® выявлено достоверное снижение частоты развития средних и тяжелых форм заболевания COVID-19 (16,6% против 28,5%, $p < 0,05$), при этом профилактика не влияла на результат теста методом полимеразной цепной реакции и степень иммунного ответа на инфекцию (уровень IgG-антител). Профилактический эффект препарата Галавит® получил подтверждение в логистической регрессии, показавшей статистическую значимость влияния на риск развития заболевания COVID-19 только фактора приема препарата Галавит® и уровня антител. Сделано заключение, что профилактика Галавитом снижает риск развития средних и тяжелых форм COVID-19 [21].

Еще в одном исследовании [22], проведенном в COVID-госпитале ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»,

32 медицинских работника, постоянно работавших в «красной зоне» в течение 3 мес, принимали комбинированную профилактическую терапию с включением в ее схему препарата Галавит®. К окончанию срока наблюдения IgG были выявлены у 4 сотрудников: в 2 случаях COVID-19 проходил в бессимптомной форме, еще в 2 – в легкой. У остальных 28 сотрудников не было лабораторных и клинических признаков инфицирования SARS-CoV-2 [22].

В настоящее время установлено, что иммунный ответ на внедрение в организм нового коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего развитие заболевания COVID-19, происходит в 2 фазы. Первая фаза характеризуется активацией клеточного и гуморального иммунитета, вплоть до неконтролируемой гиперактивности иммунной системы с развитием цитокинового шторма и выраженным повреждением легких в форме острого респираторного дистресс-синдрома с дыхательной недостаточностью, развитием коагулопатии и тромботических осложнений, других полиорганных поражений [15]. Вторая фаза часто сопровождается резким снижением иммунореактивности в результате истощения иммунной системы, продолжительность которой точно не известна и, вероятно, характеризуется значительной вариабельностью [15]. Поэтому лечение COVID-19 является сложной и неоднозначной задачей.

В апреле 2021 г. был обновлен подробнейший метаанализ исследований эффективности препаратов, применяющихся для лечения COVID-19 [23]. Несколько десятков авторов проделали огромную работу, изучив 31 848 кратких описаний статей и 611 полных текстов публикаций, из которых выбрали 189 публикаций, в которых описывалось 206 рандомизированных клинических исследований. Из них 196 исследований, опубликованных до 12 февраля 2021 г., было включено в метаанализ. По результатам метаанализа к категории «возможно эффективные» препараты при COVID-19 отнесены: кортикостероид дексаметазон, ингибитор ИЛ-6 тоцилизумаб, ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, руksолитиниб). Все остальные препараты оказались в группах «неэффективные» и «сомнительной эффективности» [23].

Безусловно, складывающаяся ситуация побуждает к поиску новых терапевтических возможностей, в том числе для регуляции неадекватного иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, посредством применения иммуномодуляторов, которые, с одной стороны, стимулируют продукцию собственного (эндогенного) ИФН, нормализуют активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизируют и корректируют адаптационный иммунитет [24].

В исследование [22], проведенное в COVID-госпитале ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», был включен 41 больной COVID-19 с отрицательной динамикой по данным компьютерной томографии (КТ) и клиническими признаками прогрессирующей дыхательной недостаточности. Добавление к стандартной схеме лечения иммуномодулирующих препаратов способствовало купированию гипертермии на 2–3-е сутки у 10 (45,5%) больных. Увеличение показателя SpO_2 с $82 \pm 2\%$ до $95 \pm 2\%$ на 3-и сутки применения иммуномодулятора было отмечено у 2 (9,1%), с $92 \pm 2\%$ до $95 \pm 2\%$ – у 9 (40,9%) больных. Кроме этого была отмечена стабилизация степени поражения легочной паренхимы на уровне КТ-2 у 22 (53,7%) пациентов, формирование картины organizing пневмонии было выявлено у 18 (43,9%) больных COVID-19; это позволило избежать перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких, предупредить развитие избыточного пневмофиброза [22].

Еще одно исследование [19] проведено на клинической базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». В него включены 22 больных (8 мужчин и 14 женщин, средний возраст $62,1 \pm 7,4$ года) COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Большинство (82%) пациентов имели более одного фактора неблагоприятного прогноза. Средний объем поражения легочной ткани по данным КТ

(КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных, значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%). У всех пациентов имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности вследствие гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Галавит® применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ. Применение препарата Галавит® положительно влияло на динамику клинических показателей. Прогрессирование дыхательной недостаточности было остановлено, отмечалось увеличение значений SpO_2 . По данным контрольной КТ отмечены стабилизация степени поражения легочной паренхимы, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организующейся пневмонии, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности. За время наблюдения за пациентами на фоне применения препарата Галавит® авторами отмечены корригирующее (модулирующее) влияние на уровень лейкоцитов (нормализация как лейкоцитоза, так и лейкопении), значимое снижение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка), отсутствие повторных всплесков цитокинового шторма.

По мнению авторов, использование препарата Галавит® в комплексной терапии COVID-пневмонии оказывает модулирующее действие на иммунную систему организма, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует регрессии инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза и препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности [19].

С учетом способности препарата Галавит® нормализовать функционально-метаболическую активность моноцитов/мак-

рофагов, и прежде всего их фагоцитарную активность, перспективы применения препарата могут быть связаны и с данными исследований, продемонстрировавших, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 воспалительные переходные и неклассические моноциты и обычные дендритные клетки CD1c+ преимущественно мигрируют из крови в легкие [19].

Пост-COVID-синдром

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции, которые отмечаются даже у пациентов, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточности [25, 26].

После завершения заболевания COVID-19 происходит постепенное восстановление нарушений иммунной системы, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2, что клинически у части пациентов сопровождается некоторыми симптомами и неполным восстановлением состояния здоровья. Так, у большинства пациентов, переболевших COVID-19, полное выздоровление происходит в течение нескольких недель. Вместе с тем длительность периода восстановления после COVID-19 сильно варьирует в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и тяжести перенесенного заболевания. Но у части пациентов, даже после течения болезни в легкой форме, сохраняются некоторые симптомы, или в течение недель или месяцев после первоначального выздоровления появляются новые симптомы, вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [25, 27].

Появились термины long Covid или long-haul Covid, которые впервые прозвучали в социальных сетях и СМИ, а начиная с августа 2020 г. стали использоваться ВОЗ и признаны научным сообществом в качестве обозначения пост-COVID-синдрома. В руководстве Британского национального института здравоохранения (NICE – National Institute for Health and Care Excellence) даны 2 определения пост-острого (или длительного) COVID-19:

- 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12-й неделями после начала острых симптомов;
- 2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [27].

Пост-COVID-синдром представляет собой патологическое состояние, которое включает длительно сохраняющиеся физические, медицинские и когнитивные последствия COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов [28, 29].

Пост-COVID-синдром может иметь различные проявления: клинические, иммунологические, функциональные, рентгенологические и морфологические, которые могут быть взаимосвязаны, встречаться одновременно или отдельно у каждого конкретного пациента. Особое место занимает вопрос обострения сопутствующей мультиморбидной соматической патологии после перенесенной коронавирусной инфекции.

В ретроспективном когортном исследовании с участием 47 780 человек (средний возраст 65 лет, 55% мужчин) было отмечено, что у пациентов, выписанных после инфекции COVID-19, повышена частота полиорганной дисфункции по сравнению с ожидаемым риском в общей популяции, в первую очередь это относилось к респираторным ($p < 0,001$), сердечно-сосудистым заболеваниям ($p < 0,001$) и сахарному диабету ($p < 0,001$) [30].

В течение среднего периода наблюдения 140 дней почти 1/3 пациентов (14 060 из 47 780), выписанных из стационара после COVID-19, были повторно госпитализированы, более 1 из 10 (5875) умерли после выписки, что соответственно в 4 и 8 раз выше по сравнению с контрольной группой [30].

Симптомы пост-COVID-синдрома многообразны и проявляются со стороны разных органов и систем. У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости [31–33]. Для него характерна крайняя степень усталости, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не улучшается после отдыха.

Часто у пациентов в рамках пост-COVID-синдрома отмечаются изменения со стороны органов дыхания [34]. Так, в отдаленном периоде возможны последствия COVID-пневмонии (легочной фиброз, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия) [35], что предполагает необходимость тщательного наблюдения за пациентами с исследованием функции внешнего дыхания и визуальным контролем [36], а также важность проведения реабилитационных мероприятий, особенно у пациентов с уже имеющейся бронхолегочной патологией, например ХОБЛ [37].

Большой интерес представляют отдаленные последствия COVID-19 в плане выраженности поствоспалительного легочного фиброза, а также полноты восстановления структуры и функции легких. КТ-диагностика при коронавирусной инфекции не только помогает в постановке точного диагноза, но и необходима в динамике для мониторингирования течения болезни и оценки остаточных изменений после перенесенной вирусной пневмонии [38]. У большинства пациентов рентгенологическая картина полностью восстанавливается с течением времени, причем у каждого пациента продолжительность восстановительного периода индивидуальна (до 6–12 мес) [39, 40].

Наряду с рентгенологическими постковидными изменениями важное значение имеют функциональные нарушения

в легких. Многие пациенты предъявляют жалобы на длительно сохраняющиеся нарушения функции дыхания [41, 42]. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода зарегистрировано у значительного числа пациентов, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, в течение первых 3 мес после выздоровления, но может отмечаться и у пациентов с легкой формой COVID-пневмонии или при ее отсутствии и минимальных изменениях на КТ [43].

Сохранение респираторных симптомов является следствием вирусной инфекции и связанных с ней серьезных нарушений со стороны иммунной системы [44]. Патогенетическую основу расстройств при COVID-19 предлагается рассматривать как порочный круг или дисрегуляцию (асинхронизацию) врожденного и приобретенного иммунитета, приводящую к гиперпродукции широкого спектра провоспалительных иммунорегуляторных цитокинов наряду с лимфопенией и нарушением регуляции Т-клеточного ответа [45]. При COVID-19 наблюдается заметное уменьшение лимфоцитов различных клонов, включая Т-лимфоциты (CD4+, CD8+, NK-клеток) и регуляторные Т-лимфоциты. Причина этой транзиторной лимфопении неясна, но можно предполагать ее многофакторный генез, включающий в себя индукцию апоптоза, действие цитокинов и ИФН I типа, перераспределение клеток иммунной системы, которое также запускает компоненты врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, дендритные клетки) [46, 47].

Кроме того, по мере прогрессирования пандемии COVID-19 появлялись различные сообщения о развитии аутоиммунных заболеваний после того, как инфекция взята под контроль [48, 49]. Так, после попадания в эпителиальные клетки респираторного тракта коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего заболевание, у некоторых пациентов наблюдается тяжелое состояние, связанное с гиперергическим воспалением и обозначаемое как цитокиновый шторм, а также развитие тромботических явлений. Оба состояния связаны с высокой смертностью [15]. Возможно развитие тяжелой лимфопении и, в некоторых случаях, увеличение потребления комплемента и выработка аутоантител. В ситуации, когда инфекция находится под контролем, происходит нормализация лимфоцитов, однако после этого могут развиваться аутоиммунные реакции/состояния [50]. Утрата иммунной толерантности, которая приводит к аутоиммунным реакциям при инфекции SARS-CoV-2, может быть связана с потерей толерантности к определенным аутоантигенам в результате временной иммуносупрессии, происходящей во время болезни, а также с формой восстановления иммунитета в период выздоровления.

После выздоровления уровень лимфоцитов снова повышается, но в это время может иметь место форма восстановления иммунитета с нерегулируемым ответом. Иммуносупрессия, возникающая во время инфекции SARS-CoV-2, а также перераспределение клеток иммунной системы могут быть связаны с временным снижением активности регуляторных Т-лимфоцитов с потерей самотолерантности по отношению к некоторым аутоантигенам. Во избежание аутоиммунной катастрофы и для обеспечения эффективного ответа вторгающемуся патогену В-лимфоциты проходят процесс обучения и созревания. Но этот процесс требует времени, а в условиях тяжелой инфекции иммунная система ускоряет этот процесс, запуская альтернативные пути образования быстродействующих антител, похожих на аутоантитела при аутоиммунных заболеваниях.

Таким образом, предполагают, что SARS-CoV-2 может запускать явления аутоиммунитета, связанные с состоянием временного иммунодефицита компонентов как врожденного, так и приобретенного иммунитета, при котором не удастся должным образом распознавать аутоантигены. Аутоиммунные воспалительные реакции, обнаруженные

при COVID-19, отражают «нормальную» реакцию на вирусную инфекцию, которая вышла из-под контроля [51, 52].

Таким образом, иммунная система организма человека в борьбе с коронавирусом SARS-CoV-2 подвергается выраженным колебаниям и дисфункции в виде иммуносупрессии и активации явления аутоиммунитета [45, 53, 54].

Перспективы применения препарата Галавит® при пост-COVID-синдроме

Наличие разнообразных иммунных нарушений может служить патогенетическим обоснованием применения иммуномодуляторов с целью коррекции имеющихся индивидуальных нарушений иммунной системы у пациентов в постковидный период.

Лекарственный препарат Галавит® является иммуномодулятором, проявляющим эффекты влияния на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния.

Галавит® может усиливать фагоцитарную активность моноцитов и макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток при ее исходном дефиците, повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям бактериальной, вирусной и грибковой этиологии. Этот эффект имеет важное значение для предупреждения рецидивов хронических инфекционно-воспалительных заболеваний в постковидный период.

Галавит® способен изменять антителообразование в зависимости от исходной иммунореактивности организма, регулировать образование иммуноглобулинов. Кроме того, Галавит® нормализует антителообразование, повышая аффинность и функциональную активность антител, что может противодействовать аутоаггессии. Так, в исследованиях у пациентов со склеродермией на фоне лечения препаратом Галавит® наблюдалось некоторое снижение пролиферативной активности лимфоцитов, а также тенденция к увеличению показателей аффинности сывороточных антител к общей антигенной детерминанте всех бактерий, при этом аутоантитела к ДНК и ревматоидный фактор не появились у леченых больных, что свидетельствует об отсутствии активации аутоиммунного процесса под влиянием препарата Галавит® [55].

Кроме того, имеется опыт применения препарата Галавит® для профилактики COVID-19 и в комплексной терапии госпитализированных пациентов со средней/тяжелой формой COVID-пневмонии с целью предотвращения прогрессирования легочных осложнений, ускорения регрессии легочных инфильтратов и разрешения COVID-пневмонии [19–22].

Таким образом, применение препарата Галавит® у пациентов, перенесших COVID-19, на реабилитационном этапе имеет патогенетическую основу для регуляции и восстановления нарушений иммунной системы, разрешения стойких симптомов со стороны органов дыхания, поддержания клинко-иммунологической ремиссии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат Галавит® может применяться при астенических состояниях, невротических и соматоформных расстройствах, снижении физической работоспособности, что может быть дополнительно востребовано при наличии ряда психических и неврологических симптомов и развитии синдрома хронической усталости в постковидном периоде*.

В заключение необходимо отметить, что остаются актуальными профилактика и лечение ОРВИ и гриппа в текущем весеннем сезоне 2021 г. Заболеваемость сезонными ОРВИ и гриппом стала повышаться с января 2021 г., хотя ее уровень ниже, чем в предыдущие годы. Профилактика

ОРВИ особенно важна для пациентов, перенесших заболевание новой коронавирусной инфекцией и испытывающих проблемы со здоровьем. В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарат Галавит® может применяться для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа**.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит. *Русский медицинский журнал*. Медицинское обозрение. 2013; 3 (21): 144–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sologub TV, Osinovets O. Immunomodulatory v kompleksnoi terapii ORVI: vozmozhnosti primeneniia preparata Galavit. *Russkii meditsinskii zhurnal*. Meditsinskoe obozrenie. 2013; 3 (21): 144–6. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196494&>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014; 8: 44–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Trukhan DI, Tarasova LV. Osobennosti kliniki i lecheniia ostrokh respiratornykh virusnykh infektsii v praktike vracha-terapevta. *Vrach*. 2014; 8: 44–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
3. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015; 2 (13): 117–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Lytkina IN, Malyshev NA. Profilaktika i lechenie grippa i ostrokh respiratornykh virusnykh infektsii sredi epidemiologicheskii znachimykh grupp naseleniia. *Klinicheskaiia infektsiologiia i parazitologiiia*. 2015; 2 (13): 117–24. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23849863>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. *Цитокины и воспаление*. 2004; 1: 1–6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Ershov FI, Narovlianskii AN, Mezentsева MV. Rannie tsitokinovye reaktcii pri virusnykh infektsiakh. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 1: 1–6. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9124398>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
5. Трухан Д.И. Комплексная терапия воспалительных заболеваний дыхательных путей на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Болезни органов дыхания (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2015; 17 (1): 44–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24311085>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Trukhan DI. Polyoxidonium complex therapy of inflammatory airways diseases for stages of primary health care. *Respiratory Organs Diseases (Suppl. Consilium Medicum)*. 2015; 17 (1): 44–50. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24311085>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
6. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речапова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (11): 76–82 [Trukhan DI, Mazurov AL, Rechapova LA. Acute respiratory viral infections: Topical issues of diagnosis, prevention and treatment in therapeutic practice. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016; 88 (11): 76–82 (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh2016881176-82
7. Лусс Л.В. Современные подходы к терапии и профилактике гриппа и ОРВИ. *Поликлиника*. 2011; 4–1: 22–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23591987>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Luss LV. Sovremennye podkhody k terapii i profilaktike grippa i ORVI. *Poliklinika*. 2011; 4–1: 22–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23591987>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
8. Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа. *Клиницист*. 2012; 2: 76–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18753050>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sologub TV, Osinovets O. Primenenie immunomoduliruiushchego preparata Galavit v kompleksnoi terapii grippa. *Klinitsist*. 2012; 2: 76–81. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18753050>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
9. Железнякова Н.М. Использование иммуномодулятора Галавит в комплексной терапии больных с сочетанным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012; 22-2 (141): 164–8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20789589>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Zhelezniakova NM. Ispolzovanie immunomoduliruiushchego preparata Galavit v kompleksnoi terapii bol'nykh s sochetannym techeniem KhOZL i khronicheskogo pankreatita. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo*

*Галавит® (Galavit). Энциклопедия лекарств РЛС (rlsnet.ru). Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_734.htm#pokazaniya-preparata-galavit

**Там же.

- gosudarstvennoy universiteta. Seriya: Meditsina. *Farmatsiya*. 2012; 22-2 (141): 164–8. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20789589>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
10. Покровский А.В., Мхитарова Л.А., Царев В.Н. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов при ингаляционном применении Галавита в комплексном лечении ХОБЛ. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2014; 1 (10): 19–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22578440>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Pokrovskiy AV, Mkhitarova LA, Tsarev VN. Prognosticheskoe znachenie provospalitel'nykh tsitokinov pri ingalyatsionnom primeneniі galavita v kompleksnom lechenii KhOBL. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2014; 1 (10): 19–23. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22578440>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 11. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., и др. Возможности коррекции нарушений иммунитета при туберкулезной инфекции. *Клиническая медицина*. 2010; 6: 14–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15521727>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sukhanov DS, Ivanov AK, Romantsov MG, et al. Vozmozhnosti korrektsii narushenii immuniteta pri tuberkuleznoy infektsii. *Klinicheskaya meditsina*. 2010; 6: 14–9. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15521727>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 12. Суханов Д.С. Иммунотропная терапия туберкулезной инфекции. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (3): 110–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18967571>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Sukhanov DS. Immunotropnaia terapiya tuberkuleznoy infektsii. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013; 85 (3): 110–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18967571>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 13. Романцева Н.Э., Шовкун Л.А. Галавит в комплексной терапии туберкулеза легких, сочетанного с ВИЧ-инфекцией. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010; 2 (10): 125b. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862239>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Romantseva NE, Shovkun LA. Galavit v kompleksnoy terapii tuberkuleza legkikh, sochetannogo s VICH-infektsiei. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010; 2 (10): 125b. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862239>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 14. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошечин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Osobennosti vedeniya komorbidnykh patsientov v period pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Natsional'nyi konsensus 2020. *Kardiovaskuliarnaya terapiya i profilaktika*. 2020; 19 (4): 2630 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
 15. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10 (08.02.2021) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf. Ссылка активна на 17.04.2021 [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)", versiya 10 (08.02.2021) Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoy Federatsii. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 16. Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
 17. Чамсутдинов Н.У., Абдулманапова Д.Н. Диагностика и лечение COVID-19 и атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2020; (35): 40–61. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43893535>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Chamsutdinov NU, Abdulmanapova DN. Diagnostika i lechenie COVID-19 i atipichnoy pnevmonii, vyzvannoy SARS-CoV-2. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2020; (35): 40–61. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43893535>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 18. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020; 181 (5): 1036–45.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026
 19. Свистунов А.А., Махнач Г.К., Бунина Д.В., и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминоксидифторфалазинидиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 65–70 [Svistunov AA, Makhnach GK, Bunina DV, et al. Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020; 92 (11): 65–70 (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820
 20. Попова И.А. Галавит®: современный взгляд на терапию инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2020; 1: 26–33 [Popova IA. Galavit®: sovremennyy vzgliad na terapiyu infektsionno-vozpалitel'nykh zabolevaniy dykhatel'nykh putei. *Farmakologiya & Farmakoterapiya*. 2020; 1: 26–33 (in Russian)]. DOI: 10.46393/2713-2129_2020_1_26
 21. Колесов С.В., Горбатюк Д.С., Пантелеев А.А., и др. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминоксидифторфалазинидионом натрия (Галавит®) у медицинского персонала «красной зоны». *Иммунология*. 2020; 6 (41): 527–39 [Kolesov SV, Gorbatyuk DS, Pantelev AA, et al. Profilaktika srednikh i tyazhelykh form COVID-19 aminodigidroftalazindionom natriia (Galavit®) u meditsinskogo personala "krasnoy zony". *Immunologiya*. 2020; 6 (41): 527–39 (in Russian)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539
 22. Свистунов А.А., Хоробрых Т.В., Махнач Г.К., и др. Опыт применения иммуномодуляторов для профилактики коронавирусной инфекции (COVID-19) у медицинского персонала и осложненной пневмонии у больных COVID-19. *Терапия*. 2020; 7: 156–64 [Svistunov AA, Khorobrykh TV, Makhnach GK, et al. Opyt primeneniia immunomodulyatorov dlia profilaktiki koronavirusnoy infektsii (COVID-19) u meditsinskogo personala i oslozhneniiy pnevmonii u bo'lynykh COVID-19. *Terapiya*. 2020; 7: 156–64 (in Russian)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.7.156-164
 23. Drug treatments for Covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021; 373: n967. DOI: 10.1136/bmj.n967
 24. Цветов В.М., Киселев Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминоксидифторфалазинидион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма». *Качественная клиническая практика*. 2020; S4: 4–7 [Tsvetov VM, Kiselev YU, Mirzaev KB, Sychev DA. Vozmozhnost' primeneniia preparata, sodershashego aminodigidroftalazindion natriia, u patsientov s COVID-19, v tom chisle dlia terapii "tsitokinovogo shtorma". *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020; S4: 4–7 (in Russian)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-S4-4-7
 25. Maxwell E. Living with Covid19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). NIHR CED 30 September 2020. NIHR Evidence – Living with Covid19 – Informative and accessible health and care research. Available at: <https://evidence.nihr.ac.uk/theme-dreview/living-with-covid19/>
 26. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
 27. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
 28. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21 (1): e63–7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
 29. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021; 1–9. DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3
 30. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021; 372: n693. DOI: 10.1136/bmj.n693
 31. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
 32. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220–32. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 33. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-11750C
 34. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020; 1: 78–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863892>. Ссылка активна на 17.04.2021 [Zaitsev AA, Savushkina OI, Cherniak AV, et al. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika patsientov, perenesikh novuyu koronavirusnuu infektsiiu COVID-19. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; 1: 78–81. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43863892>. Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].
 35. Türktaş H, Oğuzölgen İK. Post-COVID-19 pulmonary sequela: longterm follow up and management. *Tuberk Toraks*. 2020; 68 (4): 419–29. DOI: 10.5578/tt.70353
 36. Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021; 38 (Suppl.): S41–7. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20
 37. Tsutsui M, Gerayeli F, Sin DD. Pulmonary Rehabilitation in a Post-COVID-19 World: Telerehabilitation as a New Standard in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021; 16: 379–91. DOI: 10.2147/COPD.S263031
 38. Белькин М.Б., Гаман С.А., Стукалова О.В., Терновой С.К. Динамика изменений в остром периоде и отдаленные результаты КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020; 10 (4): 47–59 [Bel'kind MB, Gaman SA, Stukalova OV, Ternovoi SK. Dinamika izmenenii v ostrom periode i otdalennyye rezul'taty KT legkikh u patsientov, perenesikh COVID-19 pnevmonii. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2020; 10 (4): 47–59 (in Russian)]. DOI: 10.21569/2222-74152020-10-4-47-59
 39. Zhuang Y, Lin L, Xu X, et al. Dynamic changes on chest CT of COVID-19 patients with solitary pulmonary lesion in initial CT. *Jpn J Radiol*. 2021; 39 (1): 32–9. DOI: 10.1007/s11604-020-01037-w
 40. Barisione E, Grillo F, Ball L, et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch*. 2021; 478 (3): 471–85. DOI: 10.1007/s00428-020-02934-1
 41. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; 25: 7–12 [Savushkina OI, Cherniak AV, Kriukov EV, et al. Funktsional'nye narusheniia sistemy dykhanii v period rannego vyzdorovleniya posle COVID-19. *Meditsinskii alfavit*. 2020; 25: 7–12 (in Russian)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12
 42. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2020; S2531-0437(20)30245-2. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013

43. Barisione G, Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep*. 2021; 9 (4): e14748. DOI: 10.14814/phy2.14748
44. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K, et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (6): 2748–51. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25438
45. Shi Y, Zhou G, Li Q. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5 (1): 284–5. DOI: 10.1038/s41392-020-00424-z
46. Sanchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *MedRxiv*. 2020; 2020.05.13.20100925. DOI: 10.1101/2020.05.13.20100925
47. Sánchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, et al. REINMUN-COVID and EDEPIMIC groups. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest*. 2020; 130 (12): 6290–300. DOI: 10.1172/JCI140335
48. Saad MA, Alfshawy M, Nassar M, et al. Covid-19 and autoimmune diseases: a systematic review of reported cases. *Curr Rheumatol Rev*. 2020; 17 (2). DOI: 10.2174/1573397116666201029155856
49. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021; 33 (2): 155–62. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000776
50. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses*. 2020; 145: 110345. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110345
51. Novelli L, Motta F, De Santis M, et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – a systematic review of the literature. *J Autoimmun*. 2021; 117: 102592. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102592
52. Dotan A, Muller S, Kanduc D, et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021; 20 (4): 102792. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102792
53. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Autoimmune and rheumatic manifestations associated with COVID-19 in adults: an updated systematic review. *Front Immunol*. 2021; 12: 645013. DOI: 10.3389/fimmu.2021.645013
54. Li J, Liu HH, Yin XD, et al. COVID-19 illness and autoimmune diseases: recent insights. *Inflamm Res*. 2021; 70 (4): 407–28. DOI: 10.1007/s00011-021-01446-1
55. Пинегин Б.В., Тельнюк Я.И., Ильинская А.Н., и др. Комплексное лечение ограниченной склеродермии. *Физиология и патология иммунной системы*. 2004; 11: 19–24. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1137/> Ссылка активна на 17.04.2021 [Pinegin BV, Tel'niuk Ial, Il'inskaia AN, et al. Kompleksnoe lechenie ogranichennoi sklerodermii. *Fiziologija i patologija immunnnoi sistemy*. 2004; 11: 19–24. Available at: <https://medi.ru/info/1137/> Accessed: 17.04.2021 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU