

CONSILIUM MEDICUM

Том 21, №11, 2019

VOL. 21, No. 11, 2019

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ PULMONOLOGY OTORHINOLARYNGOLOGY

Возможности регенеративной медицины
в оториноларингологии

Высокотехнологичная хирургия
хронического ринита

Функционально-анатомические нарушения
пищевода и патология гортани

Рецидив полипозного риносинусита
после хирургического лечения

Патогенетическая терапия воспалительных
и аллергических заболеваний носа
и околоносовых пазух

Диагностическое значение магнитно-резонансной
томографии височных костей при болезни Меньера

Лечение пациентов с сенсоневральной
тугоухостью сосудистого генеза

Инфаркт легкого и нозокомиальная инфекция,
вызванная *Klebsiella pneumoniae*

Клинико-рентгенологические проявления
гранулематоза Вегенера

«Боткинские четверги»

(диалог рентгенолога и пульмонолога):

Эмболия легочной артерии «костным цементом»
при проведении чрескожной вертебропластики

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.

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:

Свиштушкин Валерий Михайлович,

д. м. н., профессор, Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),

Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ, CONSILIUM MEDICUM 2019, ТОМ 21, №11

Авдеев Сергей Николаевич,

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

Карпищенко Сергей Анатольевич,

д. м. н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 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

Синопальников Александр Игоревич,

д. м. н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 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 от 18 декабря 2015 г.

Периодичность: 12 раз в год.

Учредитель: ЗАО «Медицинские издания»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Типография: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

orscience.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. 2019 г.

Объединённая редакция

Адрес: 127055,

Россия, Москва,

ул. Новослободская, 31к4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hmpm.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова, М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,

Г.А. Милованова, Е.В. Наумова

Литературный редактор-корректор:

М.Э. Витвицкая

Дизайн и верстка:

С.Л. Сиротин

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Россия,

Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

Директор по рекламе:

Н.М. Сухова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, А.С. Спирина, С.Ю. Шульгина

Подписка:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (доб. 125)



объединённая
редакция



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.

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:

Valery M. Svistushkin,

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

EDITORIAL BOARD, CONSILIUM MEDICUM 2019, VOLUME 21, No. 11

Sergei N. Avdeev,

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

Svetlana V. Morozova,

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

Sergei A. Karpishchenko,

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

Aleksander I. Sinopalnikov,

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

Andrei I. Kriukov,

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

Aleksander 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 №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

Founder: Meditsinskie izdaniya

Publisher: Konsilium Medicum

Publisher address: 3, 40 Noviy Zikovskii tr., Moscow, Russia

Printing House: 21 Elektrozavodskaya st., Moscow, Russia

Circulation: 55 000 copies.

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

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

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

orscience.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. 2019.

Ob'yedinennaya redaktsiya

Address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

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

Website: orscience.ru

E-mail: or@hmp.ru

Medical Director:

Boris A. Filimonov

Chief Executive:

Evelina A. Batova

Science editors:

Darya V. Volkova, Margarita B. Kapelovich,

Denis A. Kataev, Galina A. Milovanova,

Elena V. Naumova

Literary editor-proofreader:

Marina E. Vitvitskaya

Design and layout:

Sergey L. Sirotnin

MMA "MediaMedica"

Address:

19 Zhukov tr., Moscow, Russia

Postal address: P.O.B. 37, Moscow, 127055

Phone: +7 (495) 926-29-83

On-line version: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Management and development Adviser:

Tatiana L. Scorobogat

Key account Manager:

Nelly A. Zueva

Advertising services Director:

Natalia M. Surova

Advertising services managers:

Tatyana A. Romanovskaya,

Anna S. Spirina, Svetlana J. Shulgina

Subscription:

subscribe@con-med.ru

+7 (495) 926-29-83 (add. 125)

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., чл.-кор. 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)

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)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
 Минушкин 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)

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., чл.-кор. 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)

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., 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)
 Свиштушкин В.М., 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)
 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., чл.-кор. 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)
 Кириенко 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., 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)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, 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 S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, 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)

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. Tsy-pin, 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. Likhtherman, 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)

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)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vigel, prof., MD, PhD (Kazan, 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)
 Aleksandr 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. Zabirow, 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. Dibirow, 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

ОБЗОР

Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья

С.В. Старостина, В.М. Махов, А.В. Большаков

9

ОБЗОР

Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы)

В.М. Свистушкин, С.В. Старостина, М.В. Свистушкин, А.А. Побиванцева, М.В. Архипов

15

ЛЕКЦИЯ

Дифференцированный подход к лечению боли в горле

Г.С. Мальцева

20

ОБЗОР

Некоторые аспекты особенностей микрофлоры биотопа глотки у работников медицинского стационара

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Г.Г. Асриян, О.Ю. Карпова

24

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Фармакодинамические эффекты никотинового спрея для ротовой полости и таблеток цитизина: исследование у взрослых здоровых курильщиков

Victoria McCaffrey, Anna Hansson, Roland Perfekt

28

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения

В.М. Свистушкин, Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина

34

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом

С.В. Старостина, Л.В. Селезнева

38

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Адекватная фармакотерапия аллергического ринита

С.В. Морозова, Л.А. Кеда

42

ОБЗОР

Применение высокотехнологичных методов в хирургическом лечении пациентов с хроническим ринитом

В.М. Свистушкин, Э.В. Синьков, Е.С. Щенникова, В.П. Соболев, О.Ю. Карпова

47

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух

С.А. Карпищенко, Е.В. Болотнева

50

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Возможности патогенетической терапии пациентов с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, М.Г. Дедова, О.Ю. Карпова

57

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Диагностическое значение магнитно-резонансной томографии височных костей при болезни Меньера: клинический случай

В.М. Свистушкин, С.В. Морозова, Е.Г. Варосян, Е.А. Степанова, И.Т. Мухамедов, Д.Б. Биданова

63

ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Преимущества комплексного лечения пациентов с сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза

С.В. Морозова, Л.А. Кеда, О.И. Попова

67

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Изменение показателей белков острой фазы в процессе лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом

Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, О.О. Бережная, В.В. Романов

71

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Сочетание инфаркта легкого у больного старческого возраста с нозокомиальной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

О.А. Мальцева, М.А. Харитонов, В.В. Салунов, А.В. Николаев, А.Б. Богомолов, С.Л. Морозов, А.А. Шевелев

76

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера): многообразие клинико-рентгенологических проявлений

И.М. Королева, Н.В. Чичкова, И.А. Соколова, А.В. Бучнева

80

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

«Боткинские четверги». Эмболия легочной артерии «костным цементом» при проведении чрескожной вертебропластики

А.И. Синопальников, И.Е. Тюрин

86

Content

REVIEW

The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article

Svetlana V. Starostina, Valery M. Makhov, Alexander V. Bolshakov

9

REVIEW

Possibilities of regenerative medicine in otorhinolaryngology (literature review)

Valerii M. Svistushkin, Svetlana V. Starostina, Mikhail V. Svistushkin, Anna A. Pobivantseva, Maksim V. Arkhipov

15

LECTURE

Differentiated approach to the treatment of sore throat

Galina S. Maltseva

20

REVIEW

Features of the microflora of the pharyngeal biotope in the staff of the medical hospital: some aspects

Valerii M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Garik G. Asriyan, Olga Iu. Karpova

24

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacodynamic effects of nicotine mouth spray and cytosine tablet. A study in adult healthy smokers

Victoria McCaffrey, Anna Hansson, Roland Perfekt

28

ORIGINAL ARTICLE

Eosinophilia as a predictor of recurrent course polypoid rhinosinusitis after surgical treatment

Valerii M. Svistushkin, Natalia V. Chichkova, Daria M. Pshonkina

34

BEST PRACTICE

Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis

Svetlana V. Starostina, Liliia V. Selezneva

38

BEST PRACTICE

Adequate pharmacotherapy of allergic rhinitis

Svetlana V. Morozova, Lina A. Keda

42

REVIEW

The use of high-technology methods in surgical treatment of patients with chronic rhinitis

Valerii M. Svistushkin, Eduard V. Sin'kov, Ekaterina S. Shchennikova, Vasily P. Sobolev, Olga Iu. Karpova

47

CLINICAL CASE

Actual antibacterial therapy for inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses

Sergei A. Karpishchenko, Elizaveta V. Bolozneva

50

BEST PRACTICE

Possibilities of pathogenetic therapy of patients with inflammatory diseases of the paranasal sinuses

Valerii M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Marica G. Dedova, Olga Iu. Karpova

57

CLINICAL CASE

Diagnostic value of magnetic resonance imaging of inner ear in patient with Meniere's disease: case report

Valerii M. Svistushkin, Svetlana V. Morozova, Egine G. Varosyan, Elena A. Stepanova, Isa T. Mukhamedov, Darima B. Bidanova

63

BEST PRACTICE

Advantages of complex treatment in patients with sensorineural hearing loss of vascular genesis

Svetlana V. Morozova, Lina A. Keda, Oksana I. Popova

67

ORIGINAL ARTICLE

Changes the level of the acute phase proteins during the treatment of patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus

Rizvan Yu. Abdullaev, Oksana G. Komissarova, Olga O. Berezhnaia

71

CLINICAL CASE

Pulmonary infarction combined with nosocomial infection with *Klebsiella pneumoniae* in a senile patient

Olga A. Maltseva, Mikhail A. Kharitonov, Vladimir V. Salukhov, Andrei V. Nikolaev, Aleksei B. Bogomolov, Sergei L. Morozov, Andrei A. Shevelev

76

CLINICAL CASE

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): variety of clinical and radiological manifestations

Irina M. Koroleva, Natalia V. Chichkova, Irina A. Sokolina, Anna V. Buncheva

80

CLINICAL CASE

Pulmonary embolism with "bone cement" during percutaneous vertebroplasty

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Igor E. Tyurin

86

Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья

С.В. Старостина[✉], В.М. Махов, А.В. Большаков

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

[✉]starostina_sv@inbox.ru

Аннотация

Повышенное внимание клиницистов к гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) связано с явной тенденцией к увеличению частоты заболевания, тяжести его течения, а также возможностью развития серьезных осложнений и наличием большого количества внепищеводных проявлений, существенно снижающих качество жизни больного. Наиболее разносторонними внепищеводными проявлениями рефлюксной болезни являются оториноларингологические, из которых особое внимание надо уделить рефлюкс-ассоциированным патологиям гортани, симптомы которых наиболее многочисленные и могут быть единственными проявлениями ГЭРБ. В данной статье оцениваются влияние ГЭРБ на клинко-функциональное состояние гортани и его динамику на фоне антирефлюксной терапии, а также прогнозирование развития и течения доброкачественных и предраковых заболеваний гортани.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ларингофарингеальный рефлюкс, доброкачественные и предраковые заболевания гортани.

Для цитирования: Старостина С.В., Махов В.М., Большаков А.В. Роль функционально-анатомических нарушений пищевода и желудка в развитии патологии гортани: обзорная статья. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190637

Review

The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article

Svetlana V. Starostina[✉], Valery M. Makhov, Alexander V. Bolshakov

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

[✉]starostina_sv@inbox.ru

Abstract

The increased attention of clinicians to gastroesophageal reflux disease (GERD) is associated with a clear tendency to increase the frequency of the disease, the severity of its course, as well as the possibility of developing serious complications and the presence of a large number of extraesophageal manifestations, significantly reducing the quality of life of the patient. The most versatile extraesophageal manifestations of reflux disease are otorhinolaryngological, of which special attention should be paid to reflux-associated laryngeal pathologies, the symptoms of which are the most numerous and may be the only manifestations of gastroesophageal reflux disease. This article assesses the influence of GERD on the clinical and functional state of the larynx and its dynamics against the background of antireflux therapy, as well as the prognosis of the development and course of benign and precancerous diseases of the larynx.

Key words: gastroesophageal reflux disease, laryngopharyngeal reflux, benign and precancerous laryngeal diseases.

For citation: Starostina S.V., Makhov V.M., Bolshakov A.V. The role of functional and anatomical disorders of the esophagus and stomach in the development of laryngeal pathology: review article. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190637

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварительной системы, ее симптомы ежедневно испытывают около 10% населения, она значительно снижает качество жизни людей, особенно трудоспособного возраста, и характеризуется возможностью развития серьезных осложнений [1–4]. Заболеваемости в странах Западной Европы, Южной и Северной Америки в среднем составляет приблизительно 20%, в странах Азии – 5–10%, без тенденции к ее снижению [1]. По данным многоцентрового эпидемиологического исследования распространенности ГЭРБ (Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» – МЭГРЕ), распространенность ГЭРБ в России составляет около 13,3% и увеличивается с возрастом, а главный симптом заболевания – изжога – когда-либо беспокоила 47,5% обследуемых [3]. Популяционные исследования отмечают рост заболеваемости ГЭРБ, который связывают с устойчивой тенденцией к распространенности ожирения и избыточной массы тела среди населения [4]. Также предрасполагающими факторами развития ГЭРБ являются употребление алкоголя, беременность, курение, физические нагрузки, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления, особенности питания, а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) [2, 3, 5]. На фоне растущей заболеваемости ГЭРБ увеличи-

вается и встречаемость ее осложнений: по данным Р. Неико и соавт. [6], частота выявления аденокарциномы пищевода увеличилась практически в 6 раз с 1975 г., причем отмечена наиболее частая его локализация – нижняя треть пищевода, в области нижнего пищеводного сфинктера; доля пациентов с рефлюкс-эзофагитом увеличилась в 2 раза с 1992 по 2001 г. [7], с пищеводом Барретта – в 1,8 раза в период с 1997 по 2002 г. [8].

ГЭРБ является многофакторным заболеванием со сложным патогенезом и разнообразными клиническими симптомами и представляет собой моторно-эвакуаторное нарушение деятельности желудка, приводящее к забросу желудочного или желудочно-дуоденального содержимого в пищевод, независимо от наличия морфологических изменений в последнем [2, 3], вызывающее у больного причиняющие неудобства симптомы и приводящее к развитию серьезных осложнений. Основное звено ГЭРБ – воздействие кислого рефлюктанта на слизистую пищевода, которому способствует нарушение противорефлюксных механизмов (ослабление перистальтики пищевода, снижение тонуса его сфинктеров), что на фоне увеличения времени пребывания пищи в желудке и повышения кислотности желудочного содержимого обуславливает главные клинические проявления заболевания: изжогу, срыгивание, отрыжку воздухом, дисфагию, одиофагию, загрудинные боли [2, 9]. Наиболее часто отмечаемые пациентами симпто-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика ГЭРБ и ЛФР (по Ю.Л. Солдатскому, 2007, с дополнениями) Table 1. Differential diagnosis of gastroesophageal reflux disease and laryngopharyngeal reflux (by J.L. Soldatskiy, 2007, supplemented)		
	ГЭРБ	ЛФР
Патогенез	Снижение тонуса нижнего пищевода сфинктера	Дисфункция верхнего пищевода сфинктера
Время возникновения симптомов	Чаще ночью	Чаще днем
Положение тела, в котором симптомы усиливаются	Горизонтальное	Вертикальное
Изжога как главный симптом	В большинстве случаев	Редко
Поражение слизистой оболочки пищевода	Приблизительно в 1/2 случаев	Редко
Симптоматика	Преимущественно со стороны ЖКТ	Преимущественно со стороны гортани и глотки
Эффективность лечения	Быстрый регресс симптоматики	Медленный регресс симптоматики, менее предсказуемая эффективность лечения
Длительность лечения	3 мес	Не менее 6 мес
Длительность рефлюксных эпизодов	Длительное воздействие кислоты	Кратковременное воздействие кислоты
Диагностическая чувствительность традиционных гастроэнтерологических методов обследования (ЭГДС, рентгенография пищевода)	Высокая	Низкая
Наличие четких диагностических критериев и общепринятых методик лечения	Да	Нет

мы – изжога и боли в эпигастрии – наблюдаются более чем в 70% случаев [2, 9] и связаны с воздействием кислого содержимого желудка на слизистую пищевода; обычно изжога, сопутствующая рефлюксной болезни, усиливается при повышении внутрибрюшного давления, при наклоне туловища или во время пребывания в горизонтальном положении [9]. Более чем в 1/2 случаев у пациентов с ГЭРБ наблюдается срыгивание и отрыжка, при которой в пищевод и верхние отделы пищеварительного тракта поступает воздух, содержащий микрочастицы рефлюксанта: соляная кислота, пепсин, желчь. У 25–40% отмечается дисфагия, свидетельствующая о тяжелом течении рефлюкс-эзофагита и указывающая на возможное наличие пептической стриктуры пищевода [2]. По данным литературы, приблизительно в 30% случаев у больных с ГЭРБ обнаруживают ГПОД [2, 5, 10] – фактор, влияющий на развитие заболевания, усиливающий частоту возникновения и выраженность рефлюксных эпизодов и ухудшающий клиническое течение заболевания [3, 5].

Регулярный заброс желудочного содержимого в пищевод обуславливает возможность развития серьезных осложнений – кровотечений, ассоциированных с язвами и эрозиями пищевода, пептических стриктур, а также может стать причиной метаплазии многослойного плоского эпителия пищевода цилиндрическим желудочным эпителием (пищевод Барретта) и позднее – аденокарциномы пищевода [2, 6, 11].

Учитывая анатомические взаимоотношения верхних отделов желудочно-кишечного (ЖКТ) и респираторного трактов, создаются предпосылки для развития внепищеводных осложнений ГЭРБ: оториноларингеальных, бронхолегочных, которые составляют 85% от всех внепищеводных проявлений, а также кардиальных и стоматологических [12]. В 2005 г. в Монреале на Международном конгрессе гастроэнтерологов были выделены внепищеводные синдромы, связь которых с ГЭРБ установлена (рефлюкс-ассоциированное поражение эмали, связанное с нарушением кислотно-щелочного равновесия и очаговой деминерализацией тканей зубов, рефлюкс-ларингит, рефлюкс-кашель, рефлюкс-астма) и связь которых с ГЭРБ предполагается (фарингит, синусит, идиопатический фиброз легких, рецидивирующий средний отит) [10, 13].

Наиболее разносторонними внепищеводными проявлениями рефлюксной болезни являются оториноларингологические; отмечен вклад ГЭРБ в течение упорно текущих и

рецидивирующих риносинуситов [14], воспалительных изменений со стороны глотки и слуховой трубы, среднего уха [13, 15]. С точки зрения врача-оториноларинголога большое внимание следует уделять сопутствующей патологии гортани, наблюдаемой в 82,6% случаев у пациентов с оториноларингологическими проявлениями ГЭРБ [15]; по данным литературы, приблизительно в 16% случаев гортанные симптомы могут быть единственными проявлениями ГЭРБ [16], что обуславливает нетипичное протекание ГЭРБ и вызывает трудности в постановке диагноза [9]. Гортанные симптомы наиболее многочисленны: к ним относятся периодический кашель, ощущение «комка» в гортани, охриплость, дисфония, дисфагия, ощущение застоя слизи в глотке и связанное с этим желание откашляться или полоскать горло, ларингоспазм [13]. Стоит отметить, что непродуктивный кашель обусловлен не только прямым воздействием пищеводно-желудочного рефлюксанта на слизистую гортани, но и вагусным раздражением, возникающим на фоне бронхоспазма [13, 17].

Совершенствование методов диагностики и понимание патогенеза внепищеводных оториноларингологических проявлений позволило в 2002 г. выделить ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР) как отдельную нозологическую единицу [18], отличную от гастроэзофагеального рефлюкса. В основе заболевания лежат дисфункция моторики пищевода и недостаточность верхнего мышечного сфинктера [19], а также снижение тонуса мышц глотки [12]; существует мнение о роли ослабления гортанного кашлевого рефлекса в формировании заболевания [13, 17].

В отличие от классической ГЭРБ симптомы ЛФР усиливаются в вертикальном положении, выраженность симптомов не коррелирует с повышенным индексом массы тела [10]; более того, пациенты с ЛФР не всегда отмечают изжогу – основной симптом гастроэзофагеального рефлюкса (табл. 1) [20].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является самым распространенным методом диагностики главного клинико-эндоскопического проявления ГЭРБ – рефлюкс-эзофагита [21], выявляемого в 13–16% случаев [3], недостаточности кардии, ГПОД, а также позволяет заподозрить серьезные осложнения – пищевод Барретта или аденокарциному пищевода; в таком случае этот метод должен дополняться биопсией слизистой оболочки пищевода [2]. Помимо традиционной ЭГДС целесообразно проведение рентгенографии пищевода с барием в горизонтальном положении

Таблица 2. Шкала ИСР (по J. Koufman и соавт., 2001)
Table 2. RSI (by J. Koufman et al., 2001)

Название симптома	Оценка симптома ЛФР в баллах					
	0	1	2	3	4	5
Дисфония, голосовая утомляемость						
Першение и желание полоскать горло						
Обильное количество слизи в горле						
Затруднение при глотании еды, жидкости, таблеток						
Кашель после принятия пищи или в положении лежа						
Затруднение дыхания, удушье						
Постоянный мучительный кашель						
Ощущение «комка» в горле						
Изжога, отрыжка кислым, боль за грудиной						

Таблица 3. ШРП (по P. Belafsky и соавт., 2001)
Table 3. RFS (by P. Belafsky et al., 2001)

Название симптома	Оценка симптома ЛФР в баллах
Отек подскладкового пространства	0 – нет; 2 – есть
Облитерация желудочков гортани	0 – нет; 2 – частичная; 4 – полная
Эритема/гиперемия слизистой оболочки гортани	0 – нет; 2 – только межчерпаловидное пространство; 4 – диффузная
Гиперемия/отек голосовых складок	0 – нет; 1 – легкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый; 4 – полиповидный
Диффузный отек гортани	0 – нет; 1 – легкий; 2 – умеренный; 3 – тяжелый; 4 – обструктивный
Гипертрофия межчерпаловидной складки	0 – нет; 1 – легкая; 2 – умеренная; 3 – тяжелая; 4 – обструктивная
Наличие гранулем	0 – нет; 2 – есть
Утолщение эндоларингеальной слизистой	0 – нет; 2 – есть

нии и в положении Тренделенбурга, позволяющей оценить моторно-эвакуаторную функцию пищевода и желудка, более точно определить рефлюксные эпизоды, выявить и оценить ГПОД [2, 5, 10].

Описанные выше рутинные методы исследования, широко применяемые в гастроэнтерологической практике, имеют высокую диагностическую ценность в отношении ГЭРБ, но не в отношении ЛФР.

Эпителий гортани крайне чувствителен к агрессивному действию желудочных ферментов и соляной кислоты, в отличие от пищевода, слизистая которого имеет защитные механизмы против агрессивных факторов содержимого желудка и может оставаться неповрежденной во время возникновения эпизодов ночных физиологических рефлюксов [2, 22, 23].

Важнейший механизм защиты слизистой оболочки пищевода и гортани – карбоангидраза – фермент, способствующий образованию бикарбонатов, катализируя процесс гидратации углекислого газа. Бикарбонат, попадая во внеклеточное пространство, нейтрализует рефлюксную соляную кислоту. В слизистой оболочке гортани отмечается более низкое содержание данного фермента, а в 64% случаев – его отсутствие [23, 24], что обуславливает значительно большее время инактивации кислого рефлюксанта в гортани [9] и возможность появления гортанных жалоб без сопутствующего характерного признака ГЭРБ – изжоги [20].

Таким образом, ЛФР является отличным от ГЭРБ состоянием и определяется забросом содержимого желудка за верхний сфинктер пищевода и контактом его с тканями верхних отделов респираторного и дыхательного трактов. Повреждение слизистой оболочки кислым рефлюксантом, дисфункция реснитчатого респираторного эпителия и стаз слизи приводят к появлению основных симптомов ЛФР [20].

С целью систематизации гортанных симптомов и возможности предварительной диагностики ЛФР J. Koufman и соавт. в 2001 г. предложил шкалу Индекса симптомов

рефлюкса – ИСР (reflux symptom index – RSI), имеющую высокую чувствительность (табл. 2) [25].

Субъективная шкала подразумевает оценку каждого из симптомов рефлюкса от 0 до 5 баллов, суммарные 13 баллов трактуются как положительный результат и коррелируют с данными суточного рН-мониторинга [17].

В дополнение к субъективной оценке P. Belafsky и соавт. предложили Шкалу рефлюксных признаков – ШРП (reflux finding score – RFS), позволяющую оценить ларингоскопические изменения у пациентов с ЛФР (табл. 3). Данная шкала обладает высокой чувствительностью, также коррелирует с положительным результатом 24-часовой пищеводной рН-метрии [13, 26] и позволяет оценить эффективность проведенного лечения. Максимальное количество баллов – 26; наличие у пациента 7 и более баллов свидетельствует о наличии ЛФР с вероятностью до 95% [13, 26].

В 2004 г. R. Williams и соавт. была предложена шкала оценки степени тяжести хронического ларингита как внепищеводного проявления ГЭРБ [17]:

- 0-я степень – отсутствие признаков воспаления;
- I степень (легкая) – гиперемия и/или отек в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства;
- II степень (средней тяжести) – распространение гиперемии и/или отека за пределы области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства на голосовые складки;
- III степень (тяжелая) – наличие изъязвлений в области черпаловидных хрящей и межчерпаловидного пространства или распространение воспалительного процесса в подголосовой отдел гортани.

Бесспорно, мониторинг рН пищевода является «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, но считается менее чувствительным к ЛФР [20]; 24-часовая двойная внутрипищеводная рН-метрия, подразумевающая установку проксимального датчика на 5 см выше верхнего пищеводного сфинктера или непосредственно в глотке [15] и дистально-

го в области нижнего пищеводного сфинктера, имеет диагностическую ценность порядка 40% и также является слабым индикатором тяжести симптомов ЛФР [23], что, по мнению некоторых авторов, определяется непостоянным характером заболевания [13] и отсутствием четких диагностических критериев его постановки [23]. К тому же этот метод исследования связан с существенными техническими трудностями и не может применяться широко. По мнению В.Э. Кокориной, выполнение двойной 24-часовой рН-метрии показано лишь в сомнительных случаях, а основным скрининговым методом являются оценка субъективных жалоб пациента согласно предложенным клиническим опросникам и регистрация рефлюкс-ассоциированных изменений в гортани [15].

На сегодняшний день не существует метода диагностики ЛФР, обладающего должной чувствительностью и специфичностью. В качестве альтернативного диагностического метода возможно применение эмпирического лечения с ингибиторами протонной помпы (ИПП), в котором благоприятный ответ определяется как диагностическое подтверждение. Положительный ответ на ИПП, связанный с улучшением клинко-функционального состояния гортани и регрессом жалоб пациента, может косвенно подтвердить диагноз [23, 27].

Таким образом, диагностика данного состояния значительно затруднена, что объясняется полиморфностью жалоб, отсутствием специфических поражений гортани и четких диагностических критериев для постановки диагноза, и должна включать как оториноларингологические, так и гастроэнтерологические методы исследования [10, 23, 20, 28].

ГЭРБ-ассоциированные поражения гортани связаны с агрессивным действием желудочного содержимого на слизистую оболочку гортани, чаще всего – в области межчерпаловидного пространства и задней трети голосовых складок. Длительная экспозиция и ацидопептическая активность содержимого желудка быстро приводят к поражению слизистой оболочки гортани. Наиболее характерной находкой у пациентов с рефлюкс-индуцированной патологией гортани является «задний ларингит», или пахидермия гортани; данное состояние определяется как отечность, пастозность, гиперемия слизистой оболочки межчерпаловидной складки [29]. Термин «пахидермия гортани» впервые был употреблен в конце XIX в. Р. Вирховым, который трактовал найденные в ходе аутопсии изменения слизистой оболочки гортани в области черпаловидных хрящей и между ними как «веррукозную» пахидермию. Отечественный фониатр Ф.Ф. Заседателей называл пахидермию гортани «роковой болезнью» для певцов, утверждая, что изменения слизистой оболочки межчерпаловидной области влекут в дальнейшем изменения в мышечном аппарате гортани, что негативно скажется на голосовой функции [28].

Патогенез пахидермии гортани до конца не изучен и представляется многофакторным: в качестве этиологических факторов рассматривают курение, злоупотребление алкоголем, вирусные или бактериальные инфекции, хронический синусит [28]. Однако, несмотря на несовершенство методов диагностики рефлюксных эпизодов в гортани, «рефлюксная» теория на данный момент считается наиболее признанной, а пахидермия гортани рассматривается как крайняя степень гортанных проявлений ГЭРБ и расценивается как предраковое заболевание [28]. Назначение комплексной антирефлюксной терапии для коррекции основных проявлений ГЭРБ улучшает клиническое состояние гортани приблизительно в 60% случаев [28, 29], а в 17% случаев ведет к полному регрессу жалоб [29]. В исследовании, проведенном О. Reichel и соавт. (2008 г.), в котором обследованы 62 пациента с ЛФР, имевших по ШРП более 7 баллов, а по ИСР – более 13 баллов, было показано

значительное улучшение по обоим методам оценки при приеме 20 мг эзомепразола 2 раза в сутки на протяжении 12 нед по сравнению с плацебо [30]. Отсутствие или недостаточность эффекта от консервативной терапии ГЭРБ со стороны гортани предположительно объясняется потерей способности пахидермии к обратному развитию в определенный период времени. Нередко патологический процесс в межчерпаловидной области остается незамеченным, потому что основное внимание при ларингоскопии в основном уделяется состоянию голосовых складок, которые не вовлекаются в патологический процесс, что может привести к ошибочной постановке диагноза [28].

Частой ларингоскопической находкой у пациентов с ГЭРБ являются контактные гранулемы и полипы гортани, возникающие вследствие хронического раздражения тканей гортани. Контактная гранулема представляет собой одностороннее или двустороннее разрастание воспалительной грануляционной ткани, чаще всего в области задней трети голосовых складок, возникающее в результате воспаления слизистой оболочки гортани и надхрящницы в области черпаловидного хряща на фоне ЛФР, хронического кашля, микротравмы голосовых складок или индивидуальных психосоматических особенностей [10, 31]. Гранулемы чаще наблюдаются у мужчин, особенно в возрасте 40–50 лет; отмечена склонность к частому рецидивированию после хирургического вмешательства – до 92% [31]. К наиболее часто предъявляемым жалобам относятся ощущение «комка» в гортани, стойкая дисфония, голосовая утомляемость и периодический кашель [10].

Антирефлюксная терапия в сочетании с ингаляционными противовоспалительными препаратами и фонопедией является главным консервативным методом лечения истинных гранул гортани; хирургическое лечение показано лишь в случаях стенозирования просвета гортани вследствие больших размеров гранулемы, а также при необходимости исключения злокачественного процесса [31].

Полип гортани представляет собой гладкое округлое образование, односторонней локализации, являющееся результатом травмы собственной пластинки истинных голосовых складок. К этиологическим факторам относят повышенную голосовую нагрузку, постоянное вдыхание раздражающих веществ, а также рефлюкс-ларингит. Стойкая дисфония, ассоциируемая с полипами голосовых складок, составляет от 30 до 70% всех причин нарушения голоса [31] и является главной жалобой пациентов [10]. Основным методом лечения является хирургический.

По данным Е.А. Юренко, ЛФР диагностируется приблизительно в 48,5% случаев у пациентов с гранулемами и у 33,6% больных с полипами гортани, причем у больных с полипами гортани чаще всего отмечается кислый рефлюкс средней степени тяжести, а у пациентов с гранулемами гортани – выраженный кислый рефлюкс [10]. Комплексная терапия ГЭРБ, включающая ИПП, прокинетики и антацидные препараты, повышает эффективность хирургического лечения и снижает число рецидивов на 41,1% у больных с гранулемами и на 14,2% – с полипами гортани [10].

Рецидивирующий респираторный папилломатоз – редкое заболевание верхних дыхательных путей, вызванное вирусом папилломы человека (ВПЧ) 6 и 11-го типа. Папиллома гортани является доброкачественной опухолью, развивающейся из плоского или переходного эпителия, однако по клиническому течению близка к злокачественному процессу и считается облигатным предраком. Пролиферативная природа заболевания обуславливает частые рецидивы, а многократные хирургические вмешательства, направленные на предотвращение дальнейшего поражения верхних дыхательных путей и улучшение голосовой функции с максимально возможным сохранением здоровых тканей, зачастую имеют лишь временный эффект: в течение жизни пациентам требуется от 20 до 40 операций [32].

Папилломатоз наиболее часто поражает гортань, со временем распространяется на трахею и бронхи и может дебатыровать в любом возрасте, чаще в детском; заболевание относится к потенциально смертельным заболеваниям из-за возможности дыхательной обструкции, а также риска малигнизации папиллом [32, 33]. Стоит отметить, что папилломатоз взрослых наиболее склонен к малигнизации, а при ювенильной форме отмечается высокая частота рецидивов и распространенных форм заболевания. Клинические проявления заболевания включают в себя постепенно усиливающуюся охриплость вплоть до афонии, одышку, хронический кашель, а также рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей [32]. Вирусная этиология заболевания подтверждена в 1980 г., когда был выделен ДНК ВПЧ из фрагментов гортанных папиллом, и не подвергается сомнению, однако ГЭРБ рассматривается как фактор, обуславливающий тяжесть течения заболевания и частоту рецидивирования. По данным наблюдений, применение антирефлюксной терапии в послеоперационном периоде обеспечивает более длительную ремиссию, значительно повышая качество жизни [32, 33].

Таким образом, в литературе отмечены определенная роль ГЭРБ в формировании контактных гранул гортани [9, 10, 34, 35], влияние на развитие полипов гортани [10, 36] и течение папилломатоза гортани; необходимость антирефлюксной медикаментозной терапии и коррекции диеты в пред- и послеоперационном периодах для снижения частоты осложнений, достижения более стойкой ремиссии и профилактики рецидивов [33]. Наиболее характерным рефлюкс-ассоциированным поражением гортани считается пахидермия межчерпаловидной складки – дискератоз, который расценивается как предраковый процесс [28, 37, 38].

Широкая распространенность заболевания, серьезные осложнения и наличие ГЭРБ-ассоциированных изменений в гортани и глотке обуславливают высокую частоту обращений пациентов к гастроэнтерологам, оториноларингологам, пульмонологам, педиатрам и психиатрам [22], а также существенно снижают качество жизни больного и представляют собой финансовое бремя для системы здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Циммерман Я.С., Вологжанина Л.Г. Гастроэзофагеальная болезнь: современное состояние проблемы и перспективы. *Клин. медицина*. 2016; 7: 485–96. [Tsimmerman Ya.S., Vologzhanina L.G. Gastroesophageal disease: modern state of the problem and perspectives. *Klin. meditsina*. 2016; 7: 485–96 (in Russian).]
2. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Consilium Medicum*. 2000; 3 (7): 32–7. [Sheptulin A.A. Gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2000; 3 (7): 32–7 (in Russian).]
3. Трухан Д.И., Гришевичкина И.А. Актуальные вопросы антирефлюксной терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Мед. совет*. 2017; 5: 28–35. [Trukhan D.I., Grishevichkina I.A. Actual issues of antireflux therapy of gastroesophageal reflux disease. *Med. soviet*. 2017; 5: 28–35 (in Russian).]
4. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Киселев И.Е. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (2): 21–7. [Livzan M.A., Lapteva I.V., Krolevets T.S., Kiselev I.E. Features of the course of gastroesophageal reflux disease associated with obesity and excess body mass. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (2): 21–7 (in Russian).]
5. Зябрева И.А., Джулай Т.Е. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы). *Верхневолжский мед. журн*. 2015; 14 (Вып. 4): 24–8. [Ziabreva I.A., Dzhalai T.E. Gрыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы). *Verkhnevolzhskiy med. zhurn*. 2015; 14 (Vyp. 4): 24–8 (in Russian).]

6. Heiko PH, Welch G. The Role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (2): 142–6.
7. Loffeld RJ, van der Putten AB. Rising Incidence of Reflux Oesophagitis in Patients Undergoing Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Digestion* 2003; 68 (2–3): 141–4.
8. Van Soest EM, Dieleman JP, Siersema PD et al. Increasing incidence of Barrett's oesophagus in the general population. *Gut* 2005; 54 (8): 1062–6.
9. Солдатский Ю.Л. Отоларингологические проявления ГЭРБ. *Болезни органов пищеварения*. 2007; 1 (2): 42–7. [Soldatskiy Yu.L. Otolaryngological manifestations of GERB. *Bolezni organov pishchеварeniya*. 2007; 1 (2): 42–7 (in Russian).]
10. Юренко Е.А. Оптимизация лечения пациентов с полипами и гранулемами гортани на фоне ларингофарингеального рефлюкса. Дис. ... канд. мед. наук. Киев, 2016. [Iurenko E.A. Optimizatsiya lecheniya patsientov s polipami i granulemami gortani na fone laringofaringeal'nogo refluksa. Dis. ... kand. med. nauk. Kiev, 2016 (in Russian).]
11. Жилина А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В. и др. Клинический случай ГЭРБ с внепищеводными проявлениями. *Сборник научных трудов. VII съезд терапевтов Забайкальского края*, 21–22 марта 2019 г. Чита; с. 15–7. [Zhilina A.A., Lareva N.V., Luzina E.V. et al. Klinicheskii sluchai GERB s vnepishchевodnimi proiavleniyami. *Sbornik nauchnykh trudov. VII s'ezd terapevtov Zabaikal'skogo kraia*, 21–22 marta 2019 g. Chita; s. 15–7 (in Russian).]
12. Темникова И.В. Клинико-функциональные взаимосвязи поражения верхних отделов желудочно-кишечного и респираторного трактов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2016. [Temnikova I.V. Kliniko-funktsional'nye vzaimosvazi porazheniya verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo i respiratornogo traktov pri gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. Dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2016 (in Russian).]
13. Плотникова Е.Ю., Краснова М.В., Краснов К.А., Баранова Е.Н. Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике. *Лечащий врач*. 2014; 2. [Plotnikova E.Yu., Krasnova M.V., Krasnov K.A., Baranova E.N. Laringofaringeal'nyi refluks v gastroenterologicheskoi praktike. *Lechashchii vrach*. 2014; 2 (in Russian).]
14. Кокорина В.Э. Патология полости носа и околоносовых пазух, ассоциированная с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Рос. оториноларингология*. 2010; 5 (48): 20–4. [Kokorina V.E. Patologiya polosti nosa i okolonosovykh pazukh, assotsiirovannaya s gastroezofageal'noi refluksnoi bolezniyu. *Ros. otorinolaringologiya*. 2010; 5 (48): 20–4 (in Russian).]
15. Кокорина В.Э. Диагностика и лечение заболеваний ЛОР-органов, обусловленных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2010. [Kokorina V.E. Diagnostika i lechenie zabolevaniy LOR-organov, obuslovlennykh gastroezofageal'noi refluksnoi bolezniyu. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Khabarovsk, 2010 (in Russian).]
16. Richter JE. Ear, nose and throat and respiratory manifestations of gastro-esophageal reflux disease: an increasing conundrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (9): 837–45.
17. Плотникова Е.Ю. «Маски» гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Ларингофарингеальный рефлюкс. IDoctor* 2014; 6 (25): 28–31. [Plotnikova E.Yu. "Maski" gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Laringofaringeal'nyi refluks. IDoctor* 2014; 6 (25): 28–31 (in Russian).]
18. Koufman JA, Aviv JE, Casiano RR. Laryngopharyngeal reflux; position statement of the committee on speech, voice, and swallowing disorders of the American academy of otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127 (1): 32–5.
19. Кизим В.В., Юренко Е.А. Ларингофарингеальный рефлюкс: клиника и диагностика. *Журн. ушных, носовых и горловых хвороб*. 2014; 1: 63–9. [Kizim V.V., Iurenko E.A. Laringofaringeal'nyi refluks: klinika i diagnostika. *Zhurn. vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob*. 2014; 1: 63–9 (in Russian).]
20. Fraser-Kirk K. Laryngopharyngeal reflux: A confounding cause of aerodigestive dysfunction. *Aust Fam Physician* 2017; 46 (1): 34–9.
21. Маев И.В., Казюлин А.Н., Юренев Г.Л. и др. Маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Итоги 20 лет наблюдений. Фарматека*. 2018; 13 (366): 30–43. [Maev I.V., Kaziulin A.N., Iurenov G.L. et al. Maski gastroezofageal'noi refluksnoi bolezni. *Itogi 20 let nabludeni. Farmateka*. 2018; 13 (366): 30–43 (in Russian).]
22. Salihfendic N, Zildic M, Cabric E. Laryngopharyngeal Reflux Disease – LPRD. *Med Arch* 2017; 71 (3): 215–8.
23. Campagnolo AM, Priston J, Thoen RH. Laryngopharyngeal Reflux: Diagnosis, Treatment, and Latest Research. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014; 18 (2): 184–91.
24. Johnston N, Bulmer D, Gill GA. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: further studies. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112 (6): 481–91.
25. Косяков С.Я., Лоранская И.Д., Анготоева И.Б., Мулдашева А.А. Ларингофарингеальный рефлюкс: вчера, сегодня, завтра. *Мед. совет*. 2016; 6: 78–80. [Kosiakov S.Ya., Loranskaia I.D., Angotoeva I.B., Muldashva A.A. Laringofaringeal'nyi refluks: vchera, segodnia zavtra. *Med. soviet*. 2016; 6: 78–80 (in Russian).]
26. Belafsky P.C., Postma G.N., Koufman J.A. The Validity and Reliability of the Reflux Finding Score. *Laryngoscope* 2001; 111 (8): 1313–7.

27. Ткач С.М. Эффективность ингибиторов протонной помпы у больных с ларингофарингеальным рефлюксом. Сучасна гастроентерологія. 2011; 1 (57): 84–92.
[Tkach S.M. Effektivnost' ingibitorov protonnoi pompy u bol'nykh s laringofaringeal'nym reflukksom. Suchasna gastroenterologiya. 2011; 1 (57): 84–92 (in Russian).]
28. Ханамиров А.А. Алгоритм диагностики и лечения пахидермии межчелювидной области гортани. Дис ... канд. мед. наук. М., 2017.
[Khanamirov A.A. Algoritim diagnostiki i lecheniia pakhidermii mezhcherpalovidnoi oblasti gortani. Dis ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian).]
29. Pendleton H, Ahlner-Elmqvist M, Olsson R. Posterior laryngitis: a disease with different aetiologies affecting health-related quality of life: a prospective case-control study. BMC Ear Nose Throat Disord 2013; 13: 11.
30. Reichel O, Dressel H, Wiederanders K et al. Double blind, placebo controlled trial with esomeprazole for symptoms and signs associated with laryngopharyngeal reflux. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 139: 414–20.
31. Ракунова Е.Б. Современные возможности лечения пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани. Вестн. оториноларингологии. 2017; 1: 68–72.
[Rakunova E.B. Sovremennye vozmozhnosti lecheniia patsientov s dobrokachestvennymi i opukholepodobnymi zabolevaniyami gortani. Vestn. otorinolaringologii. 2017; 1: 68–72 (in Russian).]
32. Borkowski G, Sommer P, Stark T et al. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. Eur Arch Otorhinolaryngol 1999; 256: 370–2.
33. Кучерова Р.Л. Роль фаринголарингеального рефлюкса в течении рецидивирующего реципиаторного папилломатоза. Рос. оториноларингология 2011; 1 (50): 101–4.
[Kucheroval R.L. Rol' faringolaringeal'nogo refluksa v techenii retsidiviruiushchego respiratornogo papillomatoza. Ros. otorinolaringologiya 2011; 1 (50): 101–4 (in Russian).]
34. Кизим В.В., Юренко Е.А., Кизим Я.В. Комплексная терапия больных с гранулемами гортани на фоне ларингофарингеального рефлюкса. Матеріали наукової конференції «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей» (Севастополь, 20–21 травня, 2013 р.). Журналу вушних, носових і горлових хвороб (Спецвип.). 2013; 3: 114–5.
[Kizim V.V., Iurenko E.A., Kizim Ya.V. Kompleksnaia terapiia bol'nykh s granulemami gortani na fone laringofaringeal'nogo refluksa. Materiali naukovoi konferentsii "Suchasni metodi diagnostiki ta likuvannia khronichnikh zakhvoriuvan LOR-organiv u doroslikh ta ditei" (Sevastopol, 20–21 travnia, 2013 r.). Zhurnalu vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob (Spetsvip.). 2013; 3: 114–5 (in Russian).]
35. Василенко Ю.С., Киттель Г. Контактная гранулема гортани. Вестн. оториноларингологии. 2006; 3: 13–5.
[Vasilenko Yu.S., Kittel' G. Kontaktnaia granulema gortani. Vestn. otorinolaringologii. 2006; 3: 13–5 (in Russian).]
36. Кизим В.В., Юренко Е.А. Ларингофарингеальный рефлюкс и полипы гортани. Вісник невідкладної і відновної медицини. 2014; 15 (1): 384–90.
[Kizim V.V., Iurenko E.A. Laringofaringeal'nyi refluks i polipy gortani. Visnik nevidkladnoi i vidnovnoi meditsini. 2014; 15 (1): 384–90 (in Russian).]
37. Крюков А.И., Кунельская Л.Н., Романенко С.Г. и др. Терапия воспалительных заболеваний гортани. Мед. совет. 2013; 2: 38–41.
[Kriukov A.I., Kunel'skaia L.N., Romanenko S.G. et al. Terapiia vospalitel'nykh zabolevanii gortani. Med. sovet. 2013; 2: 38–41 (in Russian).]
38. Wierzbicka M, Pastusiak T, Kaczmarek J et al. The problems and question marks in precancerous lesions of the larynx. Otolaryngol Pol 2007; 61 (1): 47–51.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Махов Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-0197-8145>

Большаков Александр Васильевич – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: bolshakov.ent@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-7966-718X>

Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Valery M. Makhov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-0197-8145>

Alexander V. Bolshakov– Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: bolshakov.ent@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-7966-718X>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы)

В.М. Свистушкин[✉], С.В. Старостина, М.В. Свистушкин, А.А. Побиванцева, М.В. Архипов

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

За последние 30 лет тканевая инженерия из теоретической области научного интереса превратилась в широкое экспериментальное поле для деятельности. Кожа, костная ткань, хрящи, сосуды – это лишь некоторые примеры органов и тканей, которые возможно создать в лаборатории благодаря регенеративной медицине. На данный момент сложно найти область медицины, где бы разработки тканевой инженерии и клеточной терапии не были востребованы; оториноларингология не стала исключением. Глобально для исследователей в регенеративной медицине существует 3 области интереса: изучение клеток, возможность использования нативных и синтезируемых биокаркасов (скаффолдов), применение различных рекомбинантных факторов роста и других клеточных мишеней. Возможности регенеративной медицины в области оториноларингологии крайне широки, что объясняется большой вариативностью ЛОР-патологий. Отиатрия, ринология, ларингология – в каждой из областей сегодня проводятся десятки перспективных доклинических и клинических исследований, результаты которых уже в ближайшем будущем существенно расширят применение малоинвазивных методов лечения. Одними из немногих факторов, сдерживающих еще более стремительное развитие данной области, остаются несовершенство нормативно-правового регулирования и несоответствие качества доклинических исследований требованиям этических комитетов. Многие открытые вопросы требуют решений: перспективность продолжения исследований в направлении развития регенеративных технологий очевидна. Восстановление тканей и их функций в оториноларингологии методами регенеративной медицины позволит решить задачи, которые раньше казались невыполнимыми.

Ключевые слова: оториноларингология, регенеративная медицина, стволовые клетки, тканевая инженерия.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Старостина С.В., Свистушкин М.В. и др. Возможности регенеративной медицины в оториноларингологии (обзор литературы). Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641

Review

Possibilities of regenerative medicine in otorhinolaryngology (literature review)

Valerii M. Svistushkin[✉], Svetlana V. Starostina, Mikhail V. Svistushkin, Anna A. Pobivantseva, Maksim V. Arkhipov

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

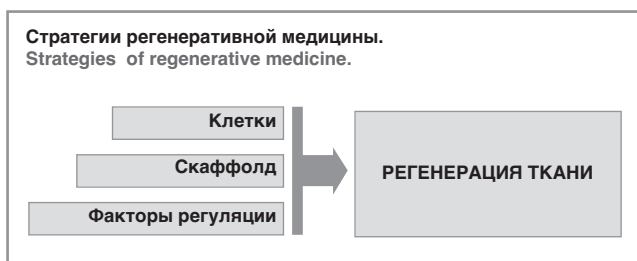
During last 30 years the tissue engineering from theoretical area of scientific interest turned into the wide practical field for experiment. Skin, bone tissue, cartilage, blood vessels are just some examples of organs and tissues that, thanks to regenerative medicine, can be created in the laboratory. At the moment it is difficult to find a field of medicine where the development of tissue engineering and cell therapy would not be in demand. Otolaryngology is no exception. Globally for researchers in regenerative medicine, there are 3 areas of interest: the study of cells, the possibility of using native and synthesized bio-scaffolds, the use of various recombinant growth factors and other cellular targets. The possibilities of regenerative medicine in the field of otolaryngology are extremely wide, which is explained by the large variability of diseases. Otiatry, rhinology, laryngology – dozens of promising preclinical and clinical studies are being conducted in each of the areas today, the results of which in the near future will significantly expand the use of minimally invasive treatment methods. One of the few factors holding back even more rapid development of this area remains the imperfection of the regulatory framework and the discrepancy between the quality of preclinical studies and the requirements of ethical committees. Many open questions require immediate solutions, because the promise of continuing research towards the development of regenerative technologies is obvious. The restoration of tissues and their functions in otorhinolaryngology with the methods of regenerative medicine will make it possible to solve problems that previously seemed impossible.

Key words: otorhinolaryngology, regenerative medicine, stem cells, tissue engineering.

For citation: Svistushkin V.M., Starostina S.V., Svistushkin M.V. et al. Possibilities of regenerative medicine in otorhinolaryngology (literature review). Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 15–19. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190641

Болезни, травмы, врожденные пороки развития неизбежно сопровождают человека на протяжении всего исторического процесса. Закономерно их присутствие в жизни людей порождает бесконечный поиск возможностей преодоления преград на пути к здоровью. Среди прочих идея об одном способе исцеления живет в сознании человечества еще со времен древнегреческих мифов о Прометее [1]. Восстановление утраченных тканей и их функций в древности считалось подлинным волшебством, но развитие науки и техники сегодня позволяет приблизить чудо к реальности. С середины 1980-х годов регенеративная медицина из теоретического понятия превратилась в обширное поле для научной деятельности [2, 3]. Первый раз официально термин «тканевая инженерия» озвучен профессором Y. Fung в 1987 г. (Университет Калифорнии, Сан-Диего, США), несколько позднее появился термин «регенеративная медицина». Для некоторых ученых регенеративная медицина ассоциирована с использованием стволовых клеток, для других – это бо-

лее широкое понятие, а тканевая инженерия составляет только часть этой области, третьи же считают термины «регенеративная медицина» и «тканевая инженерия» взаимозаменяемыми [4]. Основными предпосылками развития регенеративной медицины стали глобальные проблемы трансплантологии и реконструктивной хирургии, среди которых перманентный недостаток донорских тканей и органов и высокая смертность пациентов в ожидании донора, необходимость пожизненной иммуносупрессивной терапии, нехватка аутоотканей и их биологические изменения в новой локации, невозможность полной биологической интеграции искусственных протезов [5]. Кожа, костная ткань, хрящи, сосуды – это лишь некоторые примеры органов и тканей, которые возможно создать в лаборатории благодаря регенеративной медицине; каждый день данный список неизменно расширяется [6]. На данный момент сложно найти область медицины, где бы разработки тканевой инженерии и клеточной терапии не были востребованы. Оториноларин-



гология не стала исключением [7]. Целью данной работы является аналитический обзор публикаций, посвященных методам регенеративной медицины в оториноларингологии.

Согласно общепринятым понятиям регенеративная медицина определяется как область исследований, в которой поврежденные ткани и органы восстанавливаются под действием искусственно контролируемой регенерации, витального биологического процесса, индуцирующего клеточную дифференцировку и рост. Глобально для исследований в регенеративной медицине существует 3 области интереса: изучение клеток, возможность использования нативных и синтезируемых биокаркасов (скаффолдов), применение различных рекомбинантных факторов роста и других клеточных мишеней (см. рисунок) [8].

Клетки

Многочисленные исследования в регенеративной медицине направлены на изучение клеток как основного «регенераторного» материала [9]. Они образуют основу всех тканей, поэтому представить процесс регенерации без их участия невозможно. В ряде случаев организму хватает собственных клеточных ресурсов для восстановления в месте повреждения. Однако при прогнозе недостаточности ресурсов внутренней среды для адекватного завершения регенеративных процессов и реституции ткани альтернативой могут являться клетки из внешнего источника [10]. Наиболее перспективными для этих целей на данный момент представляются прогениторные (стволовые) клетки, основной особенностью которых является способность к пролиферации и дифференцировке. Стволовые клетки обнаруживаются практически в любой ткани организма, однако для целей регенеративной медицины наиболее часто выделяют следующие категории [11]:

- мезенхимные (МСК) – мультипотентные клетки, источником которых является жир, костный мозг и другие ткани. При использовании данного вида клеток отсутствует риск опухолевой трансформации, так как при имплантации в поврежденную область их регенераторный эффект более реализуется через секрецию широкого спектра противовоспалительных медиаторов и цитокинов, нежели пролиферацию [12]. Существуют отработанные протоколы их накопления и получения;
- эмбриональные – плюрипотентные. Клетки, обладающие наибольшим регенераторным потенциалом. При использовании сохраняется риск опухолевой трансформации (развития тератомы);
- индуцированные – способные к пролиферации и дифференцировке клетки, полученные с помощью генетического перепрограммирования [11].

Скаффолды

In vivo клетки окружены сложной структурой, называемой межклеточным веществом или экстрацеллюлярным матриксом. Находясь в матриксе, клетки получают возможность поддерживать морфологическую структуру ткани и органа. При повреждении ткани неизбежно нарушается и структура матрикса. Еще одной стратегией регенеративной медицины является использование специальных

клеточных носителей – скаффолдов, которые создают благоприятное микроокружение для клеток. За счет этого увеличивается продолжительность жизни клеток, обеспечивается их миграция, облегчается ангиогенез и тем самым усиливаются регенераторные эффекты. При разработке учитывается тот факт, что скаффолд должен обладать следующими свойствами:

- иметь высокий индекс гистосовместимости и не вызывать иммунологическое отторжение;
- иметь пористую структуру для облегчения проникновения клеток и обеспечения ткани кислородом;
- поддерживать форму в течение определенного периода времени для предотвращения инвазии окружающей ткани и сохранения пространства для клеточной регенерации;
- подвергаться биodeградации, когда процессы регенерации завершены.

Современные скаффолды изготавливаются на основе биополимеров, синтетических полимеров и неорганических комплексов [13]. Наиболее распространенными составляющими являются коллаген, желатин, гиалуроновая кислота и глюкозамингликан – среди биополимеров; полигликолевая кислота, полимолочная кислота – среди синтетических полимеров; а также гидроксипатит, фосфаты и карбонаты кальция – среди неорганических комплексов [14, 15]. При изготовлении скаффолдов используются методики децеллюляризации, электроспиннинга, 3D-принтинга.

Факторы регуляции

В процессе регенерации факторы регуляции и цитокины управляют ростом клеток и их дифференцировкой. Они обладают различными функциями, включая потенциацию и ингибирование роста клеток, их деления и перехода в апоптоз. Во время восстановления тканей факторы не работают самостоятельно, эффект наблюдается лишь при функционировании целых групп факторов. Самая крупная группа факторов регуляции получила название «факторы роста» [16]. На сегодняшний день большинство исследований в области регенеративной медицины находится в одной из описанных выше областей или на их пересечении. По всему миру не прекращаются поиски оптимальной модели скаффолда или комбинации регуляторных факторов, изучается возможность применения различных типов стволовых клеток. Регенеративные технологии востребованы практически во всех областях медицины, в том числе и в оториноларингологии [6].

Оториноларингология

Возможности регенеративной медицины в области оториноларингологии крайне широки, что объясняется большой вариативностью ЛОР-патологий. За последнее время опубликовано более 100 научных статей, включая фундаментальные, доклинические и идущие клинические исследования [8].

Отология

Исследование возможностей регенеративной медицины ведутся в отношении восстановления повреждений тканей наружного, среднего и внутреннего уха [17].

Японские ученые S. Kanemaru и соавт. (2014 г.) в эксперименте с участием 65 пациентов показали восстановление мягких тканей наружного слухового прохода с помощью введения желатиновой губки, инфильтрированной bFGF, и последующим закрытием наружного слухового прохода фибриновым клеем. По истечении 3 мес поврежденные ткани полностью восстановились в 90% случаев [18]. Аналогичным способом 3 годами ранее исследователи S. Kanemaru и соавт. (2011 г.) из Японии уже получили значимые результаты и в лечении стойких перфораций барабанной перепонки [19]. Полное закрытие стойких

перфораций наблюдалось в 98% случаев по результатам 3-недельного контроля. Данная методика позволила сократить до минимума объем оперативных вмешательств у пациентов с обширными перфорациями барабанной перепонки.

В области доклинических исследований значительных успехов достигли эксперименты N. Nakuba и соавт. (2014 г.), где продемонстрированы преимущества использования для пластики перфорации барабанной перепонки комплекса рекомбинантного фактора роста фибробластов и желатинового геля, положительный результат достигнут у 100% животных, в то время как в контрольной группе, где использовался только желатиновый гель, полноценное закрытие дефекта наблюдалось у 61% [20]. Особый интерес представляют результаты пилотных клинических исследований. При прямой аппликации фактора роста фибробластов на края подострой перфорации барабанной перепонки у 11 из 12 пациентов произошло полное закрытие дефекта, в группе контроля спонтанное закрытие отмечено лишь у 9 из 17 пациентов [21].

Также для лечения пациентов с хроническим средним отитом при помощи методов тканевой инженерии созданы аналоги воздушных клеток сосцевидного отростка. Состоящие из гидроксипатита искусственные воздушные клетки, вживленные пациентам с хроническим средним отитом, восстанавливали функционирование системы газообмена в полости среднего уха, чем существенно улучшали результаты лечения [22]. Трифосфат кальция, в свою очередь, показал наилучшие результаты среди других синтетических материалов, по своим особенностям он оказался практически идентичен нативным костным структурам [15].

Также интересными на сегодняшний день являются исследования регенеративной медицины в отоневрологии, а именно в лечении сенсоневральной тугоухости. Группа ученых M. Pery и соавт. (2017 г.) из Швейцарии в эксперименте на мышах представили регенеративную стратегию, в которой описывается технология стимуляции дифференцировки эндогенных клеток в новые волосковые клетки или возможности имплантации экзогенных стволовых клеток для замещения волосковых клеток. В результате эксперимента были получены положительные результаты на животных моделях, однако процесс контроля дифференцировки по-прежнему остается проблематичным [23].

Ринология

Без использования реконструктивных технологий невозможно представить и ринологию. В коррекции деформаций наружного носа используют хрящевую ткань пациента, из которой выращивают необходимые хрящи для реконструкций. Так, исследователи из Швейцарии представили результаты реконструкции крыла носа у пациентов после удаления опухоли с помощью хряща, полученного из хондроцитов перегородки носа [24]. Через 6 мес после имплантации хряща в 85% случаев вживленные ткани обладали свойствами нативных структур; через 12 мес все пациенты были довольны эстетическими результатами.

В работе G. Sándor и соавт. (2014 г.) продемонстрирована техника закрытия перфорации перегородки носа у 2 пациентов с помощью жировых МСК и скаффолда на основе β -трифосфата кальция. В этой же работе показана успешная облитерация лобной пазухи аналогичным материалом у 3 пациентов с рецидивирующим фронтитом [4].

Еще одной актуальной областью научного поиска в ринологии являются расстройства ольфакторной функции. Данная патология крайне сложно поддается лечению, но возможным терапевтическим методом в будущем может стать введение стволовых клеток в носовую полость. По результа-

там доклинических исследований, проведенных в Южной Корее, интраназальное введение нейрональных стволовых клеток из обонятельной луковицы животным с anosmией, вызванной интраперитонеальной инъекцией 3-метилиндолола, существенно ускоряет восстановление обонятельной функции в эксперименте [25].

Исследование X. Xu и соавт. (2015 г.) показало положительный эффект имплантации жировых МСК вместе с аутологичной жировой тканью в нижние носовые раковины при синдроме пустого носа [26]. Группе итальянских ученых удалось получить статистически значимые результаты в терапии пациентов с синдромом пустого носа после инъекций жировой ткани в сочетании с плазмой, богатой тромбоцитами. Среди 22 пациентов положительный эффект лечения наблюдался у 20. Данное исследование позволяет снизить число инвазивных реконструктивных операций на носовых раковинах и ускорить процесс восстановления пациентов [27].

Ларингология

Среди многочисленных поражений гортани и трахеи, в терапии которых применимы подходы регенеративной медицины, особый интерес для исследователей представляют парезы и параличи гортанных нервов и рубцовые повреждения. С 2014 г. проводятся эксперименты по терапии пареза возвратного гортанного нерва; в ряде доклинических исследований внутривенное введение МСК при острой травме возвратного гортанного нерва демонстрировало тенденцию к более выраженному восстановлению подвижности складок. Однако статистически значимых результатов достичь пока так и не удалось [28].

Подскладковые стенозы гортани и трахеи стабильно удерживают лидирующие позиции среди нерешенных задач ларингологии. В течение последних лет ведутся исследования, основанные на модели использования децеллюляризованных основ донорской трахеи или биосинтетических скаффолдов с последующим нанесением на них различных клеток. По результатам экспериментального исследования F. Gray и соавт. (2012 г.) при трансплантации тканеинженерного комплекса децеллюляризованной трахеи и амниотических стволовых клеток эмбрионам овец наблюдается полная эпителизация трансплантата и статистически значимое увеличение просвета трахеи [29]. В работе T. Go и соавт. (2010 г.) на свиньях наилучший результат и стойкий просвет трахеи получены в группе, где использовался каркас донорской трахеи с нанесенными снаружи хондроцитами, дифференцированными из МСК, и эпителиальными клетками дыхательных путей, распределенными по внутренней поверхности импланта [30].

Еще одним наиболее востребованным направлением научных исследований в ларингологии является изучение рубцовых поражений голосовых складок [31]. На данный момент, несмотря на разнообразие существующих методов лечения, их функциональный результат существенно ограничен, так как они не способны восстановить структуру собственной пластинки голосовой складки, обеспечивающую вибрацию последней за счет уникальной архитектоники и состава белков межклеточного матрикса [32]. Использование методов регенеративной медицины в решении данной проблемы выглядит многообещающе [33, 34]. Более чем в 20 экспериментальных работах на животных продемонстрированы антифибротические эффекты жировых, костномозговых МСК, а также клеток из других источников при их имплантации в повреждения голосовых складок изолированно или в комплексе со скаффолдами [35]. Общими гистологическими находками в складках с введенными стволовыми клетками были снижение количества коллагеновых депозитов в рубцах, уменьшение толщины слизистой оболочки, а также увеличение содержания гиалуроновой кислоты. Не

менее интересными являются результаты анализа механических свойств голосовых складок. В работах B. Svensson и соавт. (2010 г.) и K. Young-Mo и соавт. (2013 г.) методом параллельной сдвиговой реометрии показано, что регенерация повреждений в голосовых складках в присутствии аллогенных костномозговых стволовых клеток приближает их механические свойства, такие как динамическая вязкость и эластический модуль, к их значениям в интактной слизистой оболочке [31, 36]. В настоящее время в открытых источниках имеется информация о 2 клинических исследованиях по терапии рубцовых повреждений голосовых складок с использованием клеточных продуктов [37, 38].

В последнее время в мировой оториноларингологии возрос интерес к достижениям регенеративной медицины. За последние несколько лет в большом количестве экспериментальных исследований продемонстрирована эффективность подобных подходов. В то же время, несмотря на, казалось бы, обширную доказательную базу, количество проводимых клинических исследований остается сравнительно небольшим. С одной стороны, это может свидетельствовать о несовершенстве нормативно-правового регулирования в области регенеративной медицины, с другой – о несоответствии качества доклинических исследований требованиям этических комитетов или аналогичных организаций. В некоторых странах существуют механизмы приоритетного рассмотрения препаратов для клеточной терапии с целью вывода на рынок, например процедуры ускоренного рассмотрения, ускоренного утверждения, условной регистрации. Биомедицинские клеточные продукты в России являются отдельным классом медицинских средств, отличным от биологических лекарственных препаратов, и регулируются Федеральным законом от 23.06.2016 №180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [39]. На сегодняшний день остаются открытыми также многие вопросы в подходах к реализации требований по проведению доклинических исследований, однако перспективность продолжения последних в данном направлении очевидна. Оториноларингология ежедневно сталкивается с множеством патологий, при которых не обойтись без регенеративных технологий. Восстановление тканей и их функций в этой области методами регенеративной медицины позволит решить задачи, которые раньше казались невыполнимыми.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Lokmic Z, Mitchell GM. Engineering the Microcirculation. *Tissue Eng Part B: Reviews* 2008; 14 (1): 87–103.
- Caplan AI, Correa D. Perspective The MSC: An Injury Drugstore. *Cell Stem Cell* 2011; 9 (1): 11–5.
- Vacanti CA. The history of tissue engineering. *J Cell Mol Med* 2006; 10 (3): 569–76.
- Sándor GK, Numminen J, Wolff J, Thesleff T et al. Adipose Stem Cells Used to Reconstruct 13 Cases With Cranio-Maxillofacial Hard-Tissue Defects. *Tissue Eng Regenerative Med* 2014; 530–40.
- Gianluca Sampogna, Salman Yousuf Guraya, Antonello Forgione. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microscopy Ultrastructure* 2015; 3. Issue 3: 101–7.
- Owaki T, Shimizu T, Yamato M, Okano T. Cell sheet engineering for regenerative medicine: Current challenges and strategies. *Biotech J* 2014; 9 (3): 904–14.
- King SN, Hanson SE, Hematti P, Thibeault SL. Current applications of mesenchymal stem cells for tissue replacement in otolaryngology. *Head Neck Surg* 2012; 1 (3): 225–38.
- Ito J. *Regenerative Medicine in Otolaryngology*. Kyoto. Springer Japan 2015.
- Scheller EL, Krebsbach PH, Kohn DH. *Tissue Engineering: state of the art in oral rehabilitation*. J Oral Rehab 2009; 36 (5): 368–89.
- Cedervall J, Åhrlund-richter L, Svensson B et al. Injection of Embryonic Stem Cells Into Scarred Rabbit Vocal Folds Enhances Healing and Improves Viscoelasticity: Short-Term Results. *Laryngoscope* 2007; 117: 2075–81.
- Hipp J, Atala A. Sources of Stem Cells for Regenerative Medicine. *Stem Cell Rev* 2008; 4 (1): 3–11.
- Vizoso FJ, Eiro N, Cid S et al. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1852.
- Imaizumi M, Li-jessen NYK et al. Retention of Human-Induced Pluripotent Stem Cells (hiPS) With Injectable HA Hydrogels for Vocal Fold Engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017; 11: 1–11.
- Takemoto S, Morimoto N et al. Preparation of Collagen/Gelatin Sponge Scaffold for Sustained Release of bFGF. *Tissue Eng Part A* 2008; 14 (10): 1629–38.
- Metsger DS, Driskell TD, Paulsrud JR. Tricalcium Phosphate Ceramic – A Resorbable Bone Implant: Review and Current Status. *J Am Dental Assoc* 1982; 105 (6): 1035–8.
- Macri L, Silverstein D, Clark RAF. Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Rev* 2007; 59: 1366–81.
- Wormald JCR, Fishman JM, Juniat S et al. Regenerative medicine in otorhinolaryngology. *J Laryngol Otol* 2015; 129 (8): 732–9.
- Kanamaru S, Umeda H, Kanai R et al. Regenerative Treatment for Soft Tissue Defects of the External Auditory Meatus. *Otol Neurol* 2014; 35 (3): 442–8.
- Kanamaru S, Umeda H, Kitani Y et al. Regenerative Treatment for Tympanic Membrane Perforation. *Otol Neurol* 2011; 32 (8): 1218–23.
- Hakuba N, Tabata Y, Hato N et al. Gelatin hydrogel with basic fibroblast growth factor for tympanic membrane regeneration. *Otol Neurotol* 2014; 35 (3): 540–4.
- Lou Z, Huang P, Yang J et al. Direct application of bFGF without edge trimming on human subacute tympanic membrane perforation. *Am J Otolaryngol* 2016; 37 (2): 156–61.
- Kanamaru S, Umeda H, Yamashita M et al. Improvement of eustachian tube function by tissue-engineered regeneration of mastoid air cells. *Laryngoscope* 2012; 123 (2): 472–6. DOI: 10.1002/lary.23626
- Perny M, Ting C, Kleinlogel S, Senn P. Generation of Otic Sensory Neurons from Mouse Embryonic Stem Cells in 3D Culture. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 1–12.
- Fulco I, Miot S, Haug MD et al. Engineered autologous cartilage tissue for nasal reconstruction after tumour resection: an observational first-in-human trial. *Lancet* 2014; 6736 (14): 1–10.
- Lee CH, Jeon S, Seo BS, Mo J. Transplantation of Neural Stem Cells in Anosmic Mice. *Clin Exper Otorhinolaryngol* 2010; 3 (2): 84–90.
- Xu X, Li L, Wang C et al. The expansion of autologous adipose-derived stem cells in vitro for the functional reconstruction of nasal mucosal tissue. *Cell Biosci* 2015; 5 (1).
- Businco LD, Mario AD, Tombolini M et al. Functional Reconstruction of Turbinates with Growth Factors and Adipose Tissue in the Treatment of Empty Nose Syndrome. *J J Bone Stem Res* 2015; 1 (2).
- Lerner MZ, Matsushita T, Lankford KL et al. Intravenous Mesenchymal Stem Cell Therapy After Recurrent Laryngeal Nerve Injury: A Preliminary Study. *Laryngoscope* 2014; 124 (11): 2555–60.
- Gray FL, Turner CG, Ahmed A et al. Prenatal tracheal reconstruction with a hybrid amniotic mesenchymal stem cells-engineered construct derived from decellularized airway. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (6): 1072–9.
- Go T, Jungebluth P, Baiguero S et al. Both epithelial cells and mesenchymal stem cell – derived chondrocytes contribute to the survival of tissue-engineered airway transplants in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139 (2): 437–43.
- Svensson B, Nagubothu RS, Cedervall J et al. Injection of Human Mesenchymal Stem Cells Improves Healing of Scarred Vocal Folds: Analysis Using a Xenograft Model. *Laryngoscope* 2010; 7: 1370–5.
- Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В. и др. Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок. *Вестн. ПАНМ*. 2016; 71 (3): 190–9. [Svistushkin V.M., Starostina S.V., Liundup A.V. et al. Vozmozhnosti kletochnykh tekhnologii v lechenii rubtsovykh porazhenii golosovykh skladok. *Vestn. RAMN*. 2016; 71 (3): 190–9 (in Russian).]
- De Bonneze G, Chaput B, Woisard V et al. Adipose Stromal Cells Improve Healing of Vocal Fold Scar: Morphological and Functional Evidences. *Laryngoscope* 2016: 1–8.
- Friedrich G, Dikkers FG, Arens C et al. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the phonosurgery committee of the European laryngological society. *Eur Archiv Oto-Rhino-Laryngol* 2013; 270 (9): 2491–507.
- Wingstrand VL, Grønhoj Larsen C, Jensen DH et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for the Treatment of Vocal Fold Scarring: A Systematic Review of Preclinical Studies. *PLOS One* 2016; 11 (9): e0162349. DOI: 10.1371/journal.pone.0162349
- Young-Mo K, Tacghee Yi, Jeong-Seok C et al. Bone Marrow-Derived Clonal Mesenchymal Stem Cells as a Source of Cell Therapy for Promoting Vocal Fold Wound Healing. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122 (Issue 2): 121–30.
- Karolinska University Hospital, Sweden. Pilot Study of Stem Cell Treatment of Patients With Vocal Fold Scarring. NCT01981330 [Internet]. clinicaltrials.com 2017. September.

38. Assistance Publique Hopitaux De Marseille. France. Innovative Treatment for Scarred Vocal Cords by Local Injection of Autologous Stromal Vascular Fraction. NCT02622464 [Internet]. clinicaltrials.com 2016. April.
39. Мельникова Е.В., Горяев А.А., Савкина М.В. и др. Международный опыт нормативно-правового регулирования препаратов, содержащих жизнеспособные клетки человека. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018; 18 (3): 150–60.

[Mel'nikova E.V., Gorjaev A.A., Savkina M.V. et al. Mezhdunarodnyi opyt normativno-pravovogo regulirovaniya preparatov, soderzhashchikh zhiznesposobnye kletki cheloveka. BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2018; 18 (3): 150–60 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Свистушкин Михаил Валерьевич – ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: swistushkin@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0002-8552-1395>

Побиванцева Анна Андреевна – клинический ординатор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: www.vesta.ru@mail.ru; ORCID: <https://0000-0001-9030-4056>

Архипов Максим Владимирович – студент 6-го курса Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: hanter241@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-5474-6586>

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Mikhail V. Svistushkin – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: swistushkin@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0002-8552-1395>

Anna A. Pobivantseva – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: www.vesta.ru@mail.ru; ORCID: <https://0000-0001-9030-4056>

Maksim V. Arkhipov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: hanter241@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-5474-6586>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Дифференцированный подход к лечению боли в горле

Г.С. Мальцева✉

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

✉g.s.maltseva@gmail.com

Аннотация

В статье подробно рассмотрены патофизиологические механизмы возникновения боли, а также наиболее часто используемая в клинической практике классификация боли в горле. Рекомендовано применение системных антибактериальных препаратов на основе критериев Centor. Дано обоснование применению топических препаратов в лечении боли в горле. Рассмотрены основные группы топических препаратов, их преимущества и недостатки. Представлен диагностический и лечебный алгоритм действий врача у пациента с болью в горле.

Ключевые слова: боль в горле, инфекционно-воспалительные заболевания глотки, патогенез боли, топическая терапия боли в горле.

Для цитирования: Мальцева Г.С. Дифференцированный подход к лечению боли в горле. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 20–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190602

Lecture

Differentiated approach to the treatment of sore throat

Galina S. Maltseva✉

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

✉g.s.maltseva@gmail.com

Abstract

The article discusses in detail the pathophysiological mechanisms of pain, as well as the most commonly used classification of sore throat in clinical practice. The use of systemic antibacterial drugs based on Centor criteria is recommended. The rationale for the use of topical drugs in the treatment of sore throat is given. The main groups of topical preparations, their advantages and disadvantages are considered. A diagnostic and therapeutic algorithm for the actions of a doctor in a patient with a sore throat is presented.

Key words: sore throat, infectious and inflammatory diseases of the pharynx, pathogenesis of pain, topical treatment of sore throat.

For citation: Maltseva G.S. Differentiated approach to the treatment of sore throat. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 20–23. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190602

Актуальность проблемы боли и ее купирования не вызывает сомнений, так как нет человека, который в своей жизни ни разу не испытывал боль. Частота развития данного патологического состояния неуклонно возрастает, а интенсивность оказывает прямое негативное воздействие на жизнедеятельность, что ведет к снижению работоспособности и качества жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения, одной из самых распространенных причин (10–40%) обращения к врачу являются болевые симптомы [1]. Что касается боли в горле, то в развитых странах именно она является одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью [2, 3].

Международной ассоциацией по изучению боли (1994 г.) дано следующее определение: «Боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения» [4].

Следует помнить, что с биологической точки зрения боль является сигналом об опасности и неблагополучии в организме человека при воздействии целого ряда внешних и внутренних раздражителей. Этот сигнал направлен на мобилизацию защитных процессов, восстановление поврежденной ткани и нормальной жизнедеятельности. Поэтому такая боль является физиологической [4].

Физиологическая боль играет положительную роль, так как охраняет организм от нежелательных повреждений. Однако при повышении интенсивности или длительности боли ее сигнальное значение снижается, такая боль становится патологической и представляет опасность для организма, вызывая нарушение систем регуляции гомеостаза, микроциркуляции, нарушение деятельности висцеральных систем, и ведет к формированию иммунной недостаточности [4].

Клиницистам чаще всего приходится сталкиваться именно с патологической болью, которая является ведущей жалобой больного и причиной обращения в медицинское учреждение. Грань, отделяющая физиологическую боль от патологической, достаточно условна и во многом

определяется физическим и психическим состоянием человека [5].

Существует множество классификаций боли, однако, по нашему мнению, только две из них имеют практическое значение в клинической практике. Первая классификация основана на зависимости от времени проявления и делит боль на острую и хроническую. Согласно принятому определению хроническая боль – это боль, продолжающаяся сверх нормального периода заживления и длящаяся в течение 3 мес и более [4].

Применительно к боли в горле эту классификацию можно представить следующим образом [5]:

I. Острая боль в горле:

1. При инфекционно-воспалительных заболеваниях.
2. При травмах.
3. После операций в области глотки и носоглотки.

II. Хроническая боль в горле:

1. При хронических воспалительных заболеваниях глотки (хронический тонзиллит, хронический фарингит).
2. При раздражении от курения, громкого крика и т.п.
3. При дыхании через рот, вызванном различными заболеваниями носа, носоглотки, околоносовых пазух.
4. При постназальном затеке.
5. При раздражении кислым содержимым при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и т.д.

Однако наибольшее значение при выборе метода лечения имеет патофизиологическая классификация, построенная на механизмах возникновения боли. Согласно этой классификации условно выделяют три различных механизма формирования болевого синдрома: ноцицептивный, невропатический и психогенный.

Ноцицептивная боль возникает вследствие активации периферических болевых рецепторов (ноцицепторов) при травме, воспалении, ишемии, отеке тканей. Эта боль характеризуется четкой локализацией, поскольку обусловлена повреждением конкретных структур. Для этого вида боли характерна также связь с движением и активностью, т.е. боль может усиливаться, или, напротив, существенно

Дифференциальная диагностика боли в горле Differential diagnosis of sore throat		
Вид боли	Особенности проявления	Специалист
Ноцицептивная	Четко локализована, характеризуется связью с движением и активностью	Врач общей практики, оториноларинголог
Невропатическая	Значительная интенсивность и яркая эмоциональная окраска: «жгучая», «режущая», «холодящая», «как удар электрическим током», «немая», «сводящая» и т.п.	Невролог, стоматолог
Психогенная	Может напоминать ноцицептивную, однако имеется несоответствие между тяжестью страданий пациента и данными объективного обследования	Психоневролог, психотерапевт, психиатр

уменьшаться, или даже исчезать при движении и перемене физического состояния, при изменении положения тела. Применительно к боли в глотке таким движением чаще всего является акт глотания, например, при остром тонзиллофарингите пациенты отмечают, что не могут глотать из-за интенсивной боли. Ноцицептивную боль в горле можно условно разделить на боль, вызванную инфекционными факторами (бактериями, вирусами, грибами) и неинфекционными (травмами, опухолью, раздражением слизистой оболочки глотки кислым содержимым желудка при ГЭРБ и т.д.) [5].

Невропатическая боль является следствием первичного повреждения или дисфункции нервной системы, нарушения механизмов генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и процессов контроля возбудимости нейронов головного и спинного мозга. Возникает нарушение в работе соматосенсорного анализатора, что, как правило, сопровождается значительной интенсивностью боли и яркой эмоциональной окраской. Пациенты дают ей различные характеристики, такие как «жгучая», «режущая», «холодящая», «как удар электрическим током», «немая», «сводящая». Могут наблюдаться феномены гипералгезии (выраженной болевой реакции на небольшое болевое раздражение), гипо- и анестезии, а также парестезии (ощущение ползания мурашек, зуда, онемения и т.д.) [6]. Невропатическая боль встречается в 7–8% случаев [7].

Чтобы лучше понять механизмы возникновения невропатической боли в горле, следует вспомнить, что иннервация глотки осуществляется главным образом тройничным нервом (V пара), языкоглоточным (IX пара) и блуждающим (X пара) черепно-мозговыми нервами, в которые вплетаются волокна спинальных нервов.

Причиной большинства болей этой группы являются болезни нижних зубов и пародонта (иннервируются нижней ветвью тройничного нерва). Реже встречается гигантский шиловидный отросток, раздражающий своим концом рефлексогенные зоны языкоглоточного нерва. Частыми примерами невропатической боли в горле является боль при шейном остеохондрозе вследствие механического сдавления корешков спинальных нервов. Кроме того, невропатическая боль в горле может быть при опухолях вследствие прорастания опухоли в нервные структуры.

Дисфункциональная или психогенная боль может напоминать ноцицептивную, однако при этом полностью отсутствуют органические повреждения ткани. Для этого вида боли характерно несоответствие между тяжестью страданий пациента и данными объективного обследования. Наиболее часто с таким видом боли в горле мы сталкиваемся у больных с канцерофобией.

В реальной жизни эти патофизиологические варианты болевых синдромов часто сосуществуют.

Указанная патофизиологическая классификация оказывает существенную помощь при выборе лечебной тактики у пациентов с болью в горле (см. таблицу). Так, если боль носит невропатический характер, то лечение должно исходить из причин, вызвавших ее (консультация стоматолога, невролога). При наличии психогенной боли пациенту нужны консультация и лечение у психоневролога. А вот

Рис. 1. Схема возникновения ноцицептивной боли.
Fig. 1. Scheme of the occurrence of nociceptive pain.



ноцицептивная боль в горле – это, по большей части, прерогатива оториноларингологов [5].

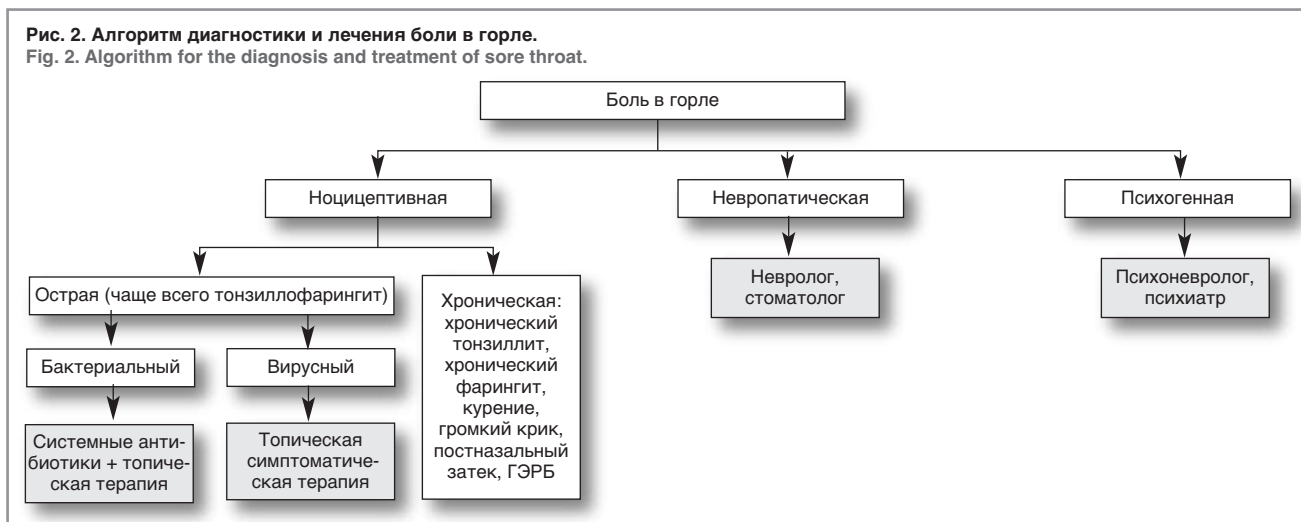
Механизм возникновения ноцицептивной боли протекает по общим биологическим законам вне зависимости от причин, вызвавших ее (рис. 1). В основе данного механизма лежит процесс воспаления. В результате воздействия патогена – вируса (в большинстве случаев) или бактерии – либо другого фактора возникает повреждение тканей при участии циклооксигеназы-1 и 2 (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) запускается комплекс биохимических реакций (каскад арахидоновой кислоты). Выделяются различные биологически активные вещества, провоспалительные медиаторы (гистамин, ацетилхолин, простагландины, брадикинин и многие другие), которые возбуждают рецепторы свободных нервных окончаний в пораженных тканях. Это приводит не только к выраженной болевой реакции, но и к повышению чувствительности нервных окончаний к последующим раздражениям, в том числе неспецифическим, т.е. в норме не способным вызвать боль (например, развитие боли при глотании).

Являясь входными воротами для возбудителей инфекционных заболеваний, глотка постоянно подвергается воздействию патогенов, чаще вирусов, что вызывает воспалительный процесс. Воспаление в горле может привести не только к появлению болезненных ощущений, но и к ощущению отека и затруднению глотания.

Наиболее частой причиной острой ноцицептивной боли в горле, с которой пациенты вынуждены обращаться к врачу, является острый тонзиллофарингит.

Острый тонзиллофарингит чаще всего вызывают вирусы (90%) и реже – бактерии (10%) [8]. Среди бактерий наибольшую опасность представляет *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А) вследствие тяжелых осложнений.

Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения боли в горле.
 Fig. 2. Algorithm for the diagnosis and treatment of sore throat.



Как известно, знание этиологического агента, вызвавшего боль в горле, определяет лечебную тактику. Стрептококковая инфекция требует назначения антибактериальной терапии (АБТ), а вирусная инфекция – симптоматической. В настоящее время общепризнано, что показанием для проведения системной АБТ является диагноз стрептококковой ангины или фарингита. Поэтому задачей врача является определение показаний к системной АБТ, которые позволяют установить этот диагноз лишь предположительно и назначить АБТ пациентам из группы риска.

Для предварительного диагноза стрептококкового тонзиллофарингита у пациентов с жалобами на боли в горле за рубежом широко используют клинические критерии Centor [9]. К ним относятся:

- высокая температура тела (выше 38°C);
- экссудат на миндалинах;
- регионарная лимфаденопатия;
- отсутствие кашля.

Каждый из этих симптомов оценивается в 1 балл. При наличии двух и более критериев (баллов) у больного следует заподозрить стрептококковый тонзиллит и поставить экспресс-Стрептатест. Результаты экспресс-теста на гемолитический стрептококк группы А позволяют выбрать лечебную тактику: отрицательный тест служит показанием к симптоматическому лечению, а положительный – к АБТ. В то же время ряд авторов отмечают, что при наличии всех четырех критериев Centor необязательно проводить лабораторную диагностику, экономически более обоснованно сразу лечить такого пациента как больного стрептококковым тонзиллитом.

Таким образом, системная АБТ требуется только в случаях большого риска наличия стрептококковой инфекции, в первую очередь для предупреждения негнойных (ревматизм, гломерулонефрит) и гнойных (паратонзиллярный абсцесс) осложнений.

Тем не менее фармакоэпидемиологические исследования показывают, что более 76% взрослых и 71% детей с острым фарингитом получают лечение антибактериальными препаратами [10].

Следует помнить, что нерациональная АБТ способствует развитию бактериальной резистентности и является напрасной тратой значительных финансовых средств. Кроме того, польза от применения антибиотиков при боли в горле весьма незначительна. Известно, что назначение системной АБТ при бактериальном тонзиллофарингите приводит к снижению боли не ранее 2–3-го дня [11].

Из изложенного следует, что большинству больных с болью в горле показана симптоматическая терапия. При боли в горле чаще всего применяется местная терапия, преимуществами которой являются:

- непосредственное воздействие на очаг инфекции;
- оптимальная концентрация лекарственного препарата в очаге;
- отсутствие системного воздействия;
- меньшая вероятность развития нежелательных эффектов;
- более высокая скорость действия.

На сегодняшний день существует огромное количество топических препаратов, которые выпускаются для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глотки. Все эти препараты можно условно распределить по своему действию на 5 основных групп:

- **Антибиотики** – вещества, способные избирательно подавлять рост определенных бактерий (Граммидин). В случае вирусной инфекции АБТ не показана, так как антибиотик не действует на вирусы и не оказывает обезболивающего действия при боли в горле. Применение антибактериальных препаратов в этом случае не оправдано еще и потому, что может способствовать росту микробной резистентности в популяции. АБТ способна уменьшить боль в горле только при бактериальной ее этиологии и не ранее 2-х суток от начала лечения [11].
- **Антисептики** – вещества, которые уничтожают бактерии, грибы, вирусы (Стрепсилс, Септолете, Фарингосет, Гексорал). Антисептики, как правило, обладают местным противомикробным действием, активны в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, однако не оказывают местного обезболивающего действия. В связи с этим их нередко комбинируют с анестетиками (Септолете, Гексорал Табс, Стрепсилс Плюс).
- **Нестероидные противовоспалительные препараты** – болеутоляющие и противовоспалительные препараты (Стрепсилс Интенсив и Тантум Верде). Нестероидные противовоспалительные препараты оказывают воздействие на механизмы патогенеза боли и отличаются от других средств, применяемых при боли в горле, точкой приложения своего действия: они специфически подавляют процесс воспаления (путем подавления синтеза его основных медиаторов в пораженных тканях), поэтому оказывают обезболивающее действие при боли в горле и одновременно помогают устранить местные воспалительные реакции (отечность, покраснение).
- **Иммуномодуляторы** – природные или синтетические вещества, способные повышать иммунитет (Имудон, ИРС-19). Этот класс препаратов представляет собой смесь бактериальных лизатов. Данные препараты активируют фагоцитоз, способствуют увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышают выработку лизоцима и интерферона, иммуноглобулина А в слюне. Однако в связи с отсутствием антисептических компонен-

тов скорость развития эффекта значительно ниже. Кроме того, иммуномодуляторы не купируют боль.

- **Анестетики** – вещества, оказывающие обезболивающее действие. Как правило, используются анестетики лидокаин и бензокаин в комплексе с антисептическими препаратами (Стрепсилс Плюс, Терафлю ЛАР, Стопангин 2А).

Следует также отметить, что большинство представленных препаратов имеет формы выпуска как в виде таблеток для рассасывания, так и в виде спреев. Лекарственные формы спрей и таблетки для рассасывания имеют разные преимущества и предпочтения у пациентов. Так, таблетки для рассасывания удобнее использовать в дороге и на работе, а спрей предпочтительнее для использования ночью.

Таким образом, в настоящее время на фармацевтическом рынке имеется широкий выбор топических препаратов для лечения боли в горле. Знание механизмов возникновения боли, а также этиологии заболевания позволит врачу выбрать необходимый препарат для каждого конкретного больного.

На основании изложенного практикующим врачам можно предложить алгоритм диагностических и лечебных действий при боли в горле, который представлен на рис. 2. В основе алгоритма лежат классификации боли, и прежде всего врач должен определить, в какую группу по механизму возникновения боли следует отнести пациента. В зависимости от этого необходимо определить профиль специалиста, к которому следует его направить. В случае ноцицептивной боли пациент должен лечиться у врача общей практики или оториноларинголога. В таком случае следующим шагом будет определение этиологического фактора возникновения боли и назначение соответственно этому адекватного лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Мальцева Галина Семеновна – д-р мед. наук, ученый секретарь ФГБУ СПб НИИ ЛОР.
E-mail: g.s.maltseva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-9566>

Литература/References

1. Шопабеева А.Р., Серикбаева Э.А., Латаева Э.Х. Роль обезболивающих препаратов: на пути к преодолению боли. Вестник КазНМУ. 2017; 4: 258–9.
[Shopabaeva A.R., Serikbaeva E.A., Lataeva E.Kh. Rol' obezbolivayushchikh preparatov: na puti k preodoleniu boli. Vestnik KazNMU. 2017; 4: 258–9 (in Russian).]
2. Linder JA, Stafford RS. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. JAMA 2001; 286: 1181–6.
3. Vital and health statistics. From the Center for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. Ambulatory health care visits by children: principal diagnosis and place of visit. Series 13, No. 137. http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_13/sr13_137.pdf
4. Боль: руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н.Яхно. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
[Pain: a guide for doctors and students. Ed. N.N.Yahno. Moscow: MEDpress-inform, 2009 (in Russian).]
5. Мальцева Г.С. Боль в горле – патогенетическая терапия. Российская оториноларингология. 2005; 6: 106–9.
[Maltseva G.S. Bol' v gorle – patogeneticheskaya terapiya. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2005; 6: 106–9 (in Russian).]
6. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Болевой синдром: некоторые диагностические аспекты. Клиницист. 2016; 1: 10–1.
[Shostak N.A., Pravdiuk N.G. Bolevoi sindrom: nekotorye diagnosticheskie aspekty. Klinitsist. 2016; 1: 10–1 (in Russian).]
7. Корешкина М.И. Невропатическая боль. Проблемы и решения. Нервные болезни. 2016; 4: 34–7.
[Koreshkina M.I. Nevropaticheskaya bol'. Problemy i resheniya. Nervnye bolezni. 2016; 4: 34–7 (in Russian).]
8. Козлов С.Н., Стравинский Л.С., Разина С.А. Фармакотерапия острого тонзиллофарингита в амбулаторной практике. Терапевтический архив. 2004; 76 (5): 45–51.
[Kozlov S.N., Stravinskii L.S., Razina S.A. Farmakoterapiya ostrogo tonsillofaringita v ambulatornoy praktike. Therapeutic Archive. 2004; 76 (5): 45–51 (in Russian).]
9. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP et al. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Making 1981; 1: 239–46.
10. Jeffrey A et al. Antibiotic treatment of adults with sore throat by community primary care physicians. JAMA 2001; 286 (10): 1181–6.
11. Panagakou SG et al. Risk factors of antibiotic misuse for upper respiratory tract infections in children: results from a cross-sectional knowledge-attitude practice study in Greece. SRN Pediatr 2012; 685302.

Galina S. Maltseva – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech.
E-mail: g.s.maltseva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0670-9566>

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Некоторые аспекты особенностей микрофлоры биотопа глотки у работников медицинского стационара

В.М. Свистушкин[✉], Г.Н. Никифорова, Г.Г. Асриян, О.Ю. Карпова

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

Микробиота человеческого организма – совокупность микроорганизмов, обитающих на коже и слизистой оболочке, – является основой его микроэкологии и оказывает непосредственное влияние на жизнедеятельность, состояние здоровья и качество жизни. Нормальная микробиота человека представлена различными организмами, однако наиболее значительным звеном считаются бактерии. Микробиocenоз глотки формируется с рождения ребенка в результате смешения флоры ротовой полости и полости носа, благодаря чему он является довольно разнообразным. Видовой состав резидентной (индигенной, аутохтонной) микробиоты человека достаточно постоянен, однако на количество микроорганизмов и структуру транзитной (аллохтонной) составляющей биocenоза может оказывать влияние целый ряд факторов, в том числе и профессиональная деятельность. Данные об особенностях микробиотопов у лиц разных специальностей позволят оценивать риски развития ряда патологических процессов и разработать комплекс эффективных профилактических мер. Научные данные о составе микробиоты глотки медицинских работников довольно немногочисленны, хотя персонал стационаров всегда вовлекается в эпидемический процесс внутрибольничных инфекций и участвует в поддержании циркуляции микрофлоры в лечебном учреждении. В связи с этим необходимость изучения особенностей микрофлоры глотки у медицинского персонала многопрофильного стационара не вызывает сомнений.

Ключевые слова: microbiocenosis, microflora of the pharynx, indigenous and transient microorganisms, medical workers, hospital flora, epidemic process.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Карпова О.Ю. Некоторые аспекты особенностей микрофлоры биотопа глотки у работников медицинского стационара. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 24–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190640

Review

Features of the microflora of the pharyngeal biotope in the staff of the medical hospital: some aspects

Valerii M. Svistushkin[✉], Galina N. Nikiforova, Garik G. Asriyan, O.Iu. Karpova

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

The microbiota of the human body – a combination of microorganisms that live on the skin and mucous membrane – is the basis of its microecology and has a direct impact on vital activity, health and quality of life. The normal human microbiota is represented by various organisms, but bacteria are the most significant link. Pharyngeal microbiocenosis is formed from the birth of a child as a result of mixing the flora of the oral cavity and the nasal cavity, due to which it is quite diverse. The species composition of the resident (indigenous, autochthonous) human microbiota is quite constant, however, a number of factors, including professional activity, can influence the number of microorganisms and the structure of the transient (allochthonous) component of the biocenosis. Data on the characteristics of microbiotopes in individuals of various specialties will allow us to assess the risks of a number of pathological processes and develop a set of effective preventive measures. Scientific data on the composition of the microbiota of the pharynx of medical workers is rather scarce, although hospital staff are always involved in the epidemic process of nosocomial infections and are involved in maintaining the circulation of microflora in a medical institution. In this regard, the need to study the characteristics of the microflora of the pharynx in medical personnel of a multidisciplinary hospital is not in doubt.

Key words: microbiocenosis, microflora of the pharynx, indigenous and transient microorganisms, medical workers, hospital flora, epidemic process.

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Asriyan G.G., Karpova O.Iu. Features of the microflora of the pharyngeal biotope in the staff of the medical hospital: some aspects. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 24–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190640

Микробиота человеческого организма – совокупность микроорганизмов, обитающих на коже и слизистой оболочке, сообщающейся с внешней средой. Колонизирующие макроорганизм предшественники микромира составляют динамическую микроэкологическую систему, способствующую созданию оптимальных более или менее однородных условий для нормальной жизнедеятельности аутофлоры и выполняющую или регулирующую многочисленные функции макроорганизма [1]. Микробиота человека в настоящее время определяется как самостоятельный экстракорпоральный орган, в ее состав включены различные микроорганизмы, однако наиболее значительными представителями являются бактерии. Значение данного микробного сообщества, насчитывающего в организме человека около 100 миллиардов клеток, сложно переоценить. Микробиocenозы различных органов (кожи, полости носа, глотки, кишечника и др.) являются основой микроэкологии человека и оказывают непосредственное влияние на его жизнедеятельность, состояние здоровья и качество жизни. Различают 2 основные составляющие нормального микробиома: резидентную (индигенная, аутохтонная) и

транзитную (аллохтонная) флору. Количество индигенных для человека видов микроорганизмов достаточно невелико и постоянно, резидентная флора способна к быстрому восстановлению в случае ее нарушения [2]. Транзитные микроорганизмы представлены условно-патогенными агентами, при этом они не провоцируют развитие патологического процесса, существуют в данном локусе временно и нетипичны для конкретного биотопа. Однако в случае изменения или гибели резидентной флоры они могут замещать освободившуюся нишу конкретного биотопа, что в последующем может способствовать развитию заболевания [1, 2]. В нормальных условиях все представители микробиома находятся в равновесии и активном взаимодействии между собой и с организмом хозяина, представляя единую открытую саморегулирующуюся микроэкологическую систему. Механизм такого взаимодействия и саморегуляции до настоящего времени остается недостаточно изученным [3–5].

Последние годы в связи с открытием и внедрением в микробиологию инновационных методов исследования, таких как высокопроизводительное секвенирование и масс-спектрометрия, наши диагностические возможности

анализа параметров и характеристик микробных ассоциаций того или иного микробиота значительно возросли. Установлены прямая взаимосвязь функциональных изменений микробиоценоза и их корреляция с тяжестью течения патологических процессов [6]. Микробиота здорового человека находится в состоянии динамического равновесия. По данным литературы, у здоровых людей в возрасте от 20 до 59 лет характерна стабильность в качественных и количественных взаимоотношениях между различными представителями микробиоценозов. Изменения количественного и качественного состава микрофлоры напрямую зависят от ряда моментов, например пола, возраста, эколого-гигиенических, климатогеографических условий обитания человека, профессиональной деятельности. Возможность отследить эти изменения, предотвратить их, выделить группы риска среди населения, подверженные постоянному действию влияющих на микробиоту факторов, способствует значительному снижению заболеваемости [1, 6].

Формирование микробиоты человека начинается во время родов, в течение нескольких часов слизистая оболочка и кожа новорожденного активно заселяются представителями микрофлоры, на состав которой оказывает влияние целый ряд известных факторов, в том числе эубиотические отношения внутри конкретной микрореконструкции, при этом обнаруживается определенная иерархия между микробными популяциями. Микробная колонизация организма человека приводит к формированию комплексных микробных сообществ в определенных биотопах. Стабильный индивидуальный микробиоценоз устанавливается примерно через месяц после рождения, сформированная экосистема контролируется различными факторами макроорганизма на метаболическом, регуляторном, внутриклеточном и молекулярно-генетическом уровнях в течение всей жизни. Активное взаимодействие между микробиоценозами и организмом человека обуславливает возможность изменения роли того или иного конкретного микроорганизма даже на противоположную, в зависимости от ситуации [7–13].

Микробиоценоз глотки формируется в результате смешения флоры ротовой полости и полости носа, благодаря чему является довольно разнообразным – в ротоглотке обнаруживается до 15% видового состава микрофлоры человека, она занимает 2-е место после толстой кишки по плотности микробного обсеменения. Благоприятными для микробной колонизации глотки являются также слабощелочная реакция среды, оптимальная влажность и температура, наличие пищевых ресурсов. Индигенные микроорганизмы ротоглотки обладают высокой антагонистической активностью в отношении условно-патогенной флоры, способны синтезировать витамины и другие физиологически активные метаболиты, разрушать повреждающие субстанции [14–16].

В настоящее время сохраняется вопрос о количестве видов микроорганизмов, в норме колонизирующих глотку. Нормальная микрофлора глотки представлена многочисленными видами аэробных и анаэробных микроорганизмов – стрептококками и нейссериями (выявляются у 90% обследованных), лакто- и бифидобактериями, пропионобактериями, коринебактериями, коагулазонегативными стафилококками, энтерококками, моракселлами, бактероидами, микоплазмами, дрожжеподобными грибами, актиномицетами и др. На сегодняшний день, по данным разных авторов, выявлено около 300 видов бактерий, населяющих биотоп глотки [1, 17–23]. Однако при помощи молекулярно-биологических методов исследований (например, секвенирование 16S rPHK) в глотке обнаружено уже более 750 видов микроорганизмов [24, 25]. Таким образом, большая часть бактерий на данный момент является некультивируемыми, следовательно, невозможно выделить

их чистую культуру и изучить свойства. Представители нормального микробиоценоза глотки образуют биопленку толщиной от 0,1 до 0,5 мм в виде полисахаридного каркаса из микробных полисахаридов и муцина, продуцируемого клетками макроорганизма, в биопленке на разных уровнях расположены микроколонии бактерий.

Микробные биоценозы организма достаточно чувствительны к действию многих эндогенных и экзогенных агентов, на количество резидентных микроорганизмов и структуру транзитной (аллохтонной) составляющей может оказывать влияние целый ряд факторов, в том числе и профессиональная деятельность человека. Как правило, изменения микробиоценоза характеризуются снижением численности индигенных представителей с увеличением числа условно-патогенных и патогенных видов бактерий, что служит сигналом к активации приспособительских механизмов и свидетельствует о напряжении адаптации еще здорового человека. Формирование новых микробных сообществ и их длительное существование сопровождаются изменениями со стороны иммунологической реактивности организма, на этом фоне могут произойти ослабление и срыв адаптации защитных механизмов макроорганизма с развитием патологии [17, 26]. Это связано не только с изменением протективных свойств индигенных микроорганизмов, играющих иммуномодулирующую функцию, но и с воздействием на организм человека условно-патогенной флоры [27, 28]. Знания особенностей микробиотопов у лиц различных специальностей и позволяют оценивать риски развития у них некоторых патологических процессов и разработать комплекс эффективных профилактических мер. В этом аспекте значительный интерес представляют микробиотопы сотрудников медицинских учреждений, особенно стационаров, так как данная профессиональная группа всегда вовлекается в эпидемический процесс и участвует в поддержании циркуляции различных видов микрофлоры в лечебном учреждении. Изучение микробиоценоза позволяет осуществлять контроль за здоровьем, заболеваемостью и бактерионосительством медицинского персонала [29]. В настоящее время большое внимание обращает на себя рост заболеваемости верхних отделов дыхательных путей инфекционной и аллергической природы у медицинских работников. Это напрямую связано с большой бактериальной нагрузкой и особенностями профессиональной деятельности, с которыми сталкиваются работники лечебных учреждений. Одним из наиболее доступных для изучения и динамично реагирующих на различные воздействия является микробиоценоз глотки. В процессе работы с пациентами медицинский персонал постоянно находится в контакте с источником инфекции, что вместе с широким использованием в современной практике антибиотиков, антисептиков, постоянной циркуляцией уникальных госпитальных штаммов микроорганизмов создает экологическую среду, способствующую изменениям иммунологической реактивности и микробиоты слизистой оболочки глотки, что может обусловить развитие хронических воспалительных заболеваний у медицинских работников, как врачей, так и среднего и младшего медицинского персонала [30]. К сожалению, сведения об особенностях микробиоты глотки медицинских работников многопрофильных стационаров крайне скудны, в связи с чем необходимость изучения состояния данной проблемы не вызывает сомнений. В большинстве случаев исследования микрофлоры медицинских сотрудников проводят только при ухудшении эпидемической ситуации в лечебном заведении.

По единичным опубликованным результатам исследования в условиях многопрофильных стационаров у медицинского персонала выявлена более высокая частота условно-патогенной полирезистентной флоры по сравнению с группой контроля, что является следствием наруше-

ния колонизационной резистентности [31]. Так, авторами со слизистой оболочки глотки исследуемого контингента выделено 75 изолятов бактерий. Как в основной, так и в контрольной группе (представители немедицинских профессий) общее количество микроорганизмов в секрете составило 3,68 lg КОЕ/мл. Медицинские работники в силу своей профессиональной деятельности пребывают в относительно закрытой, искусственно созданной экологической системе, которая отличается высокой степенью активности биологических, химических, физических и других воздействий. В ходе анализа полученных в данном исследовании культур выявлено, что среди микроорганизмов биотопа глотки доминируют бактерии рода *Staphylococcus*. Их доля среди медицинских работников составляла 50,7%, бактерий рода *Streptococcus* зафиксировано 24%. Доля кишечной палочки, энтерококков, дрожжеподобных грибов составила 10,7, 6,7 и 4% соответственно, в то же время у медицинских работников выявлен дефицит группы негемолитических стрептококков (высеваемость не превышала 43,7%, количественный уровень $4,5 \pm 0,3$ lg КОЕ/мл). В контрольной группе показатели были на уровне 56,4% и $5,2 \pm 0,2$ lg КОЕ/мл соответственно. В качестве постоянных представителей биотопа глотки в исследуемой группе выявлены эпидермальные стафилококки, частота колонизации которых достигала 58,4% при среднем содержании в 1 мл секрета $4,4 \pm 0,2$ lg. В контрольной группе данные микроорганизмы встречались в 1,5 раза реже (38,2%), в связи с чем рассматривались как добавочная флора. У представителей медицинского персонала в сравнении с контрольной группой достоверно чаще вегетировали *Staphylococcus haemolyticus* (14,8% против 8,7%; $p < 0,05$), β -гемолитические стрептококки (18,2% против 8,1%; $p < 0,05$). Также обнаружена колонизация слизистой оболочки нетипичной для глотки флорой – лактозонегативными эшерихиями и фекальными энтерококками. Они вегетировали в составе микробиоценоза зева медиков в 29,8 и 26,3% случаев соответственно, в связи с чем отнесены автором исследования к добавочной микрофлоре [31]. В ходе данного исследования также выявлено, что факультативные микроорганизмы, входящие в состав микробиоценоза глотки медицинских работников, характеризуются высокой устойчивостью к антимикробным средствам – антибиотикам, дезинфектантам, бактериофагам. При анализе состава групп микроорганизмов по индексу постоянства (С) установлены различия спектра бактерий у медицинских работников в зависимости от профиля стационара. Например, для медицинского персонала практически всех лечебных подразделений, кроме сотрудников операционного блока, характерно наличие в составе облигатной микрофлоры глотки эпидермальных стафилококков, индекс постоянства находился в пределах 55,6–83,3%. Микрофлору слизистой глотки у сотрудников оперблока формировали только стрептококки – С=60%, а эпидермальные стафилококки у них отнесены к случайной микрофлоре с индексом постоянства С=15% [31]. Таким образом, показано, что в каждом отделении в зависимости от характера и специфики оказываемой помощи формируется уникальная микроэкологическая система, непосредственно влияющая на состав биотопа глотки медицинского персонала.

В ходе обозреваемого исследования в том числе выявлено, что при стаже работы в стационаре до 1 года имеет место нарушение колонизационной резистентности слизистой глотки, заключающееся в низкой встречаемости индигенных стрептококков (последние обнаруживались только у 26,7% медицинских сотрудников в титре $4,3 \pm 0,2$ lg КОЕ/мл, в контрольной группе – у 59,2% лиц со средней геометрической концентрацией $4,5 \pm 0,2$ lg КОЕ/мл). Результаты исследования показали, что с увеличением стажа работы у медиков происходит рост и стабилизация частоты колонизации индигенными стрептококками (48,4–50%), однако частота

обнаружения данных микроорганизмов в глотке представителей немедицинских профессий в любом случае остается более высокой (55–59,2%). Слизистая оболочка глотки медицинского персонала в 2 раза чаще колонизирована эпидермальными стафилококками, чем в контрольной группе (73,3% против 39,1%; $p < 0,05$). Методом анкетирования автор выявил, что у медицинского персонала со стажем работы в стационаре до 1 года показатели заболеваемости острыми воспалительными процессами в 4 раза выше, чем в контрольной группе, $200 \pm 3,65$ и $43,48 \pm 10,34$ на 1 тыс. человек соответственно. У сотрудников со стажем работы больше 16 лет в 2 раза чаще, чем у представителей немедицинских профессий, наблюдалось наличие хронической воспалительной патологии – $320 \pm 3,58$ против $166,67 \pm 2,64$ на 1 тыс. обследуемых [31].

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у сотрудников медицинских учреждений происходит замещение резидентной флоры эпидермальными стафилококками, в качестве добавочной микрофлоры выявлены лактозопозитивные эшерихии и фекальные энтерококки. Колонизация биотопа глотки кокковой флорой, имеющей потенциальную угрозу патогенности, связана с пребыванием в госпитальной среде, при этом наибольшие риски зарегистрированы в отношении β -гемолитических стрептококков. Таким образом, в экосистеме многопрофильного медицинского стационара персонал активно вовлекается в процесс формирования уникальных госпитальных штаммов. Необходимо помнить, что даже при транзитном пребывании в организме микробов, попавших из окружающей среды, возможна передача генетической информации бактериям, формирующим биотоп. Данный феномен требует тщательного изучения структуры и биологических свойств факультативной микрофлоры глотки медицинского персонала [17].

Для предотвращения развития изменений и нарушений состава микрофлоры биотопа глотки у работников медицинского персонала многопрофильных стационаров необходимо разработать комплекс мер, способствующий минимизации риска их возникновения. При этом важно учитывать особенности профиля лечебного учреждения, специфику заболеваний, с которыми они сталкиваются, критические периоды, в которые персонал стационара наиболее подвержен нарушению стабилизационных процессов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. Учебное пособие. Под ред. В.И.Покровского. 4-е изд., стереотипное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
[Pozdeev O.K. Medical Microbiologists. Tutorial. Ed. V.I.Pokrovsky. 4-th ed., stereotyped. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
2. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. Учебное пособие. Под ред. В.Н.Царева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
[Microbiology, virology and immunology of the oral cavity. Tutorial. Ed. V.N.Tsarev. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian).]
3. Аутофлора человека в норме и патологии, ее коррекция. Республиканский сборник научных трудов. Под ред. И.Н.Блохиной. Горький: ГГМИ им. Кирова, 1988.
[Human autoflora is normal and pathological, its correction. Republican collection of scientific papers. Ed. I.N.Blokhina. Gorky: GGMI im. Kirova, 1988 (in Russian).]
4. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006.
[Bukharin O.V., Valshev A.V., Gilmutdinova F.G. et al. Ecology of human microorganisms. Ekaterinburg: UrO RAN, 2006 (in Russian).]
5. Galdeano CM, Perdigon G. The probiotic bacterium *Lactobacillus casei* induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. Clin Vac Immunol 2006; 13: 219–26.
6. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С. и др. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. Инфекция и иммунитет. 2015; 5 (3): 225–32.

- [Borisova O.Iu., Aleshkin V.A., Pimenova A.S. et al. Mikrobnii sostav mikroflory rotoglotki u bol'nykh s tonzillarnoi patologiie. Infektsia i immunitet. 2015; 5 (3): 225–32 (in Russian).]
7. Митрохин, С.Д., Никушкин Е.В. Современная система мониторинга за микробной экологией кишечника человека. Практикующий врач. 1998; 13: 42–4.
[Mitrokhin, S.D., Nikushkin E.V. Sovremennaya sistema monitoringa za mikrobnou ekologiei kishechnika cheloveka. Praktikuushchii vrach. 1998; 13: 42–4 (in Russian).]
 8. Шендеров Б.А., Глушанова Н.А. Взаимоотношения пробиотических и индигенных лактобацилл хозяина в условиях совместного культивирования in vitro. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005; 2: 56–61.
[Shenderov B.A., Glushanova N.A. Vzaimootnosheniia probioticheskikh i indigennykh laktobatsill khozaina v usloviakh sovmestnogo kul'tivirovaniia in vitro. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2005; 2: 56–61 (in Russian).]
 9. Кузнецов О.Ю. Бактериальная колония как сложное организованное сообщество клеток. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005; 2: 3–7.
[Kuznetsov O.Iu. Bakterial'naiia koloniia kak slozhnoe organizovannoe soobshchestvo kletok. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2005; 2: 3–7 (in Russian).]
 10. Penders J, Thijs C, Vink C et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006; 118 (2): 511–21.
 11. Летцель Х., Хергет Х. Управление симбиозом (лечение больных дисбиозом). Пер. с нем. М., 2009.
[Lettsel' Kh., Kherget Kh. Management of symbiosis (treatment of patients with dysbiosis). Translation from German. Moscow, 2009 (in Russian).]
 12. Бондаренко В.М. Общий анализ представлений о патогенных и условно-патогенных бактериях. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1997; 4: 20–6.
[Bondarenko V.M. Obshchii analiz predstavlenii o patogennykh i uslovno-patogennykh bakteriiakh. Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 1997; 4: 20–6 (in Russian).]
 13. Строганов В.П. Нормальная микрофлора – как интерпретировать это понятие? Инфекции и антимикробная терапия. 1999; 1 (1): 1–3.
[Stroganov V.P. Normal'naiia mikroflora – kak interpretirovat' eto poniatie? Infektsii i antimikrobnaiia terapiia. 1999; 1 (1): 1–3 (in Russian).]
 14. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека. Здоровье женщины. 2003; 4 (16): 150–7.
[Iankovskii D.S. Sostav i funktsii mikrobiotsenozov razlichnykh biotopov cheloveka. Zdorov'e zhenshchiny. 2003; 4 (16): 150–7 (in Russian).]
 15. Стожаров А.Н. Медицинская экология. Учебное пособие. Минск: Высшая школа, 2007.
[Stozharov A.N. Medical ecology. Tutorial. Minsk: Vysshiaia shkola, 2007 (in Russian).]
 16. Шендеров Б.А. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. Микрофлора человека и животных. М.: Грантъ, 1998; с. 2.
[Shenderov B.A. Socio-ecological and clinical consequences of the imbalance of the microbial ecology of humans and animals. Microflora of humans and animals. Moscow: Grant", 1998; p. 2 (in Russian).]
 17. Добренков Д.С. Характеристика биоценологических отношений бактериальных сообществ полости рта и микробиологическое обоснование принципов биокоррекции. Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2014.
[Dobrenkov D.S. Characterization of biocenotic relations of bacterial communities of the oral cavity and microbiological substantiation of the principles of biocorrection. Dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2014 (in Russian).]
 18. Божко Н.В., Маркитан Т.В. Дисбактериоз глотки – не повод для антибиотикотерапии. Дитячий лікар. 2013; 6 (27): 44–8.
[Bozhko N.V., Markitan T.V. Disbakterioz glotki – ne povod dlia antibiotikoterapii. Ditiachii likar. 2013; 6 (27): 44–8 (in Russian).]
 19. Джафев Б.У., Старк Э.К. Секреты оториноларингологии. СПб.: Невский диалект, 2001.
[Dzhafef B.U., Stark E.K. The secrets of otorhinolaryngology. Saint Petersburg: Nevskii dialekt, 2001 (in Russian).]
 20. Извин А.И., Катаева Л.В. Микробный пейзаж слизистой оболочки верхних дыхательных путей в норме и при патологии. М., 2009.
[Izvin A.I., Kataeva L.V. The microbial landscape of the mucous membrane of the upper respiratory tract is normal and with pathology. Moscow, 2009 (in Russian).]
 21. Пальчун В.Т. Оториноларингология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
[Pal'chun V.T. Otorhinolaryngology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
 22. Пальчун В.Т., Гуров А.В. Очаговая инфекция и септические состояния в оториноларингологической практике. Вестн. оториноларингологии. 2009; 6: 63–8.
[Pal'chun V.T., Gurov A.B. Ochagovaia infektsiia i septiccheskie sostoiianiia v otorinolaringologicheskoi praktike. Vestn. otorinolaringologii. 2009; 6: 63–8 (in Russian).]
 23. Ланкина М.В. Микрофлора зева человека как показатель определения резистентности организма. ЖМЭИ. 2002; 3: 97–9.
[Lankina M.V. Mikroflora zeva cheloveka kak pokazatel' opredeleniia rezistentnosti organizma. ZhMEI. 2002; 3: 97–9 (in Russian).]
 24. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. J Clin Microbiol 2005; 43 (11): 5721–32.
 25. Keijser B.J., Zaura E, Huse SM et al. Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. J Dental Res 2008; 87 (11): 1016–20.
 26. Вечерковская М.Ф. Изучение смешанных микробных биопленок в ротовой полости детей. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015.
[Vechevskoiia M.F. Izuchenie smeshannykh mikrobnnykh bioplenok v rotovoi polosti detei. Dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg, 2015 (in Russian).]
 27. Бабин В.Н., Мишушкин О.Н., Дубинин А.В. Молекулярные аспекты симбиоза в системе хозяин-микрофлора. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 6: 76–82.
[Babin V.N., Minushkin O.N., Dubinin A.V. Molekuliarnye aspekty simbioza v sisteme khozain-mikroflora. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1998; 6: 76–82 (in Russian).]
 28. Бочков И.А., Семин А.А., Лизько Н.Н., Юрко Л.П. Микрофлора зева у здоровых лиц в условиях экстремальных состояний. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998; 3: 26–30.
[Bochkov I.A., Semina A.A., Liz'ko N.N., Iurko L.P. Mikroflora zeva u zdorovykh lits v usloviakh ekstremal'nykh sostoianii. Epidemiologiia i infektsionnye bolezni. 1998; 3: 26–30 (in Russian).]
 29. Акимкин В.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии внутрибольничных инфекций: лекция. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2000.
[Akimkin V.G. Actual issues of the epidemiology of nosocomial infections: lecture. Moscow: Federal'nyi tsentr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2000 (in Russian).]
 30. Гуров А.В., Юшкина М.А., Гусева О.А. Местная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки. Трудный пациент. 2018; 16 (3): 41–6.
[Gurov A.V., Iushkina M.A., Guseva O.A. Mestnaia terapiia vospalitel'nykh zabolevanii rotoglotki. Trudnyi patient. 2018; 16 (3): 41–6 (in Russian).]
 31. Захарова Ю.В. Оценка состояния микробного статуса у медицинского персонала многопрофильных стационаров. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
[Zakharova Iu.V. Otsenka sostoiianiia mikrobnogo statusa u meditsinskogo personala mnogoprofil'nykh statsionarov. Dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2008 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-8617-0179>

Асриян Гарик Григорьевич – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: asriyanganikmd@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-1694-7333>

Карпова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-8569-6590>

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-8617-0179>

Garik G. Asriyan – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: asriyanganikmd@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-1694-7333>

Olga Iu. Karpova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-8569-6590>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Фармакодинамические эффекты никотинового спрея для ротовой полости и таблеток цитизина: исследование у взрослых здоровых курильщиков

Victoria McCaffrey¹, Anna Hansson^{✉2}, Roland Perfekt³¹Медицинское подразделение, «Подразделение потребительских товаров Джонсон & Джонсон EMEA», Майденхед, Великобритания;²Глобальная клиническая фармакология, «МакНейл АБ», Хельсинборг, Швеция;³Количественные науки, «МакНейл АБ», Хельсинборг, Швеция[✉]ahansson@its.jnj.com

Аннотация

Важнейшим аспектом для увеличения частоты успешных попыток бросить курить является ослабление тяги к сигаретам. Временное облегчение тяги к сигаретам является терапевтическим показанием к применению никотин-заместительной терапии, а доставка никотина путем распыления раствора в ротовой полости обеспечивает более быстрое наступление эффекта. Цитизин представляет собой растительный алкалоид, который также показан для лечения никотиновой зависимости. В этом открытом рандомизированном перекрестном исследовании с однократным введением препарата проводилось сравнение позывов к курению у 59 пациентов, воздерживающихся от употребления табака в течение 12 ч, после использования двух последовательных доз никотинового спрея для ротовой полости (1 мг никотина/распыление) или одной таблетки цитизина 1,5 мг в разные дни лечения, разделенные отмывочным периодом не менее 36 ч. Позывы к курению оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты данного исследования показали, что после использования спрея для ротовой полости с никотином (2 дозы × 1 мг) отмечается существенное и статистически значимое более быстрое ослабление позывов к курению по сравнению с таблетками цитизина 1,5 мг.

Ключевые слова: никотин-заместительная терапия, отказ от курения, позывы к курению, ослабление тяги.

Для цитирования: McCaffrey V., Hansson A., Perfekt R. Фармакодинамические эффекты никотинового спрея для ротовой полости и таблеток цитизина: исследование у взрослых здоровых курильщиков. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190254

Original Article

Pharmacodynamic effects of nicotine mouth spray and cytisine tablet. A study in adult healthy smokers

Victoria McCaffrey¹, Anna Hansson^{✉2}, Roland Perfekt³¹Consumer Health Products Department, "Consumer Products Department Johnson & Johnson EMEA", Maidenhead, Great Britain;²Global Clinical Pharmacology, "McNeil AB", Helsingborg, Sweden;³Quantitative Sciences, "McNeil AB", Helsingborg, Sweden[✉]ahansson@its.jnj.com

Abstract

The relief of cigarette craving is crucial to increase the success rate of attempts to quit smoking. Temporary relief of cigarette cravings is the therapeutic indication of nicotine replacement therapy. Cytisine is a plant-based alkaloid that is specifically indicated in the management of nicotine dependence. The aim of this open-label, single-dose, randomized, crossover study was to compare the urge-to-smoke in 59 abstinent smokers, who followed an overnight 12-hour nicotine abstinence period, following two consecutive sprays of nicotine mouth spray 1 mg nicotine/spray or one 1.5 mg cytisine tablet on separate treatment days, separated by a washout period of at least 36 hours. Urges to smoke were scored on a visual analogue scale. The results of this study indicate that the onset of relief of urges to smoke following use of nicotine mouth spray 2×1 mg is substantially and statistically significantly faster than that of cytisine tablet 1.5 mg.

Key words: nicotine replacement therapy, smoking cessation, urges to smoke, craving relief.

For citation: McCaffrey V., Hansson A., Perfekt R. Pharmacodynamic effects of nicotine mouth spray and cytisine tablet. A study in adult healthy smokers. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 28–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190254

Введение

Описываемые пациентом позывы или тяга к курению – это самый чувствительный и стабильный прогностический фактор привычки к курению и ее рецидива [1–3]. Сообщалось, что данные проявления связаны с никотиновой зависимостью [4] и являются одним из ключевых препятствий к успешному отказу от курения [5, 6]. К настоящему времени уже проведено несколько клинических исследований, подтверждающих тот факт, что тяга или позывы к курению – это тот механизм, посредством которого фармакологическое лечение может оказывать влияние на отказ от курения [7–10]. Таким образом, важнейшим аспектом для увеличения частоты успешных попыток бросить курить является ослабление тяги к сигаретам.

Помимо общепризнанных симптомов отмены табака временное облегчение тяги к сигаретам является терапевтическим показанием к применению никотин-заместительной терапии (НЗТ) и рассматривается в качестве основного механизма действия НЗТ при отказе от курения [7, 11]. Использование НЗТ удваивает частоту успешных попыток бросить курить по сравнению с плацебо [12], однако долговременная польза от этой методики оказалась умеренной [13]. Препараты НЗТ выпускаются в разных

формах [14], а в недавнем Кокрановском обзоре (2018 г.) был сделан вывод, что все лекарственные формы НЗТ могут увеличивать вероятность успеха при попытке пациента бросить курить [12].

Вместе с тем доза никотина в составе любой лекарственной формы также имеет критическое значение для оценки эффективности и безопасности использования НЗТ при воздержании от курения и в случае прекращения курения [15–17]. Важными проблемами, которые приводят к преждевременному прекращению лечения и возобновлению курения, являются использование недостаточной дозы, неприятные вкусовые ощущения и медленное начало действия препаратов НЗТ, используемых без ограничений [18]. Показано, что доставка никотина путем распыления раствора в ротовой полости обеспечивает более быстрое наступление эффекта по сравнению с другими формами НЗТ [19].

По аналогии с запатентованным препаратом НЗТ, цитизин представляет собой растительный алкалоид, который показан для лечения никотиновой зависимости [20]. Единственное опубликованное исследование фармакокинетики цитизина у человека показало, что препарат очень быстро всасывается с достижением измеримых плазменных кон-

центраций уже через 15 мин, а также с резким увеличением концентрации через 30 мин после однократного применения [21].

Исследование цитизина и препаратов НЗТ (например, спрея для ротовой полости с никотином) с однократным введением препарата характеризуется подходящим дизайном для оценки скорости, степени и продолжительности ослабления тяги к курению. Множество опубликованных примеров исследований с однократным введением препарата, спланированных для оценки ослабления тяги, показало хорошую изученность данного подхода [22, 23]. Учитывая скорость, с которой тяга к курению может прогрессировать до возобновления курения, скорость ослабления тяги также является важным аспектом эффективности препаратов для профилактики рецидива [24]. Настоящее исследование фармакодинамических эффектов с однократным введением препарата провели для сравнения спрея для ротовой полости с никотином и таблеток цитизина через 12 ч ночного воздержания от курения с точки зрения снижения позывов к курению после однократного применения.

Методы

Дизайн исследования

В этом открытом рандомизированном перекрестном исследовании с однократным введением препарата проводилось сравнение позывов к курению у курильщиков, воздерживающихся от употребления табака, после использования 2 последовательных доз спрея для ротовой полости с никотином (1 мг никотина на распыление) или 1 таблетки цитизина 1,5 мг в различные дни лечения, разделенные отмывочным периодом не менее 36 ч. Утром после ночного 12-часового периода воздержания от курения, подтвержденного тестом на монооксид углерода, участники получали исследуемый препарат, после чего в течение 2 ч оценивались позывы к курению. Протокол исследования был одобрен местным независимым этическим комитетом (Лунд, Швеция), а также Шведским агентством по контролю за лекарственными препаратами. Исследование провели в соответствии с действующими принципами руководства Международной конференции по гармонизации по надлежащей клинической практике. Применение лечения контролировал персонал исследования в компании «Мак-Нейл АБ» (Лунд, Швеция) за период с 27 июня по 7 октября 2016 г.

При помощи рекламы в газетах, социальных сетях и плакатов в исследование набрали здоровых взрослых курящих добровольцев мужского и женского пола. Под здоровьем понимали отсутствие клинически значимых нарушений по результатам анализа медицинского анамнеза, оценки артериального давления и частоты пульса. Участники были в возрасте 19–55 лет; они курили не менее 10 сигарет в день на протяжении 1 года и были согласны воздерживаться от курения в течение 12 ч перед и во время визитов. Соответствующие критериям участники должны были весить не менее 50 кг и иметь индекс массы тела (ИМТ) от 17,5 до 32,0 кг/м². Способные к деторождению участницы должны были использовать эффективные формы контрацепции. Перед включением в исследование все участники предоставили письменное информированное согласие. Участники получали оплату за свое участие в исследовании.

Участников случайным образом в равных долях распределяли по двум последовательностям лечения. Два исследуемых препарата включали никотиновый спрей для ротовой полости 1 мг на распыление (Никоретте®, «Мак-Нейл АБ», Швеция, серия №AD193), и таблетки цитизина 1,5 мг (Табекс®, «Софарма», Польша, серия №12115), которые вводили в два различных визита. По причине различного внешнего вида препаратов исследование было открытым.

Измерение и анализы позывов к курению

Для сбора данных участникам предоставляли электронные дневники. Позывы к курению оценивали при помощи визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 100 мм (тяжесть варьировалась от «позывы к курению отсутствуют» до «крайне выраженные позывы к курению») до лечения, а затем повторно через 2 ч. На исходном уровне позывы к курению также оценивали при помощи шкалы 4 степеней (отсутствуют, легкие, умеренные и тяжелые). Кроме того, изучались отрицательные эффекты, связанные с симптомами отмены никотина (результаты в настоящем документе не представлены). В конце второго визита участников спросили, какой исследуемый препарат они предпочитают с точки зрения ослабления тяги (результаты в настоящем документе не представлены).

Первичной целью исследования было сравнение использования 2 последовательных доз спрея для ротовой полости с никотином (1 мг никотина на распыление) и 1 таблетки цитизина (1,5 мг цитизина) с точки зрения изменения от исходного уровня индекса позывов к курению через 30, 45, 60 с, 3 и 5 мин. Вторичные цели включали сравнение каждого варианта лечения с точки зрения данных о позывах к курению, симптомов отмены, а также переносимости и безопасности исследуемого лечения.

Первичные конечные точки включали среднее снижение индексов позывов к курению через 30, 45, 60 с, 3 и 5 мин. Вторичные конечные точки включали:

- расчетное время до достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению от исходного уровня;
- долю участников с достижением этих уровней снижения в течение 30, 45, 60 с, 3, 5 и 10 мин;
- профили позывов к курению при использовании исследуемого лечения на протяжении первых 2 ч после применения препарата;
- индексы позывов к курению у определенной доли участников, которые сообщали о «тяжелых» позывах к курению на исходном уровне;
- переносимость и безопасность вариантов исследуемого лечения.

Расчетное время до достижения 75% и 90% снижения индексов позывов к курению от исходного уровня также включали в качестве вторичной конечной точки, хотя результаты в данном документе не сообщались.

Статистические методы

Все статистические тесты были двусторонними с уровнем значимости α , равным 5%. Соответствующие показатели интервала были двусторонними с номинальным уровнем достоверности 95%.

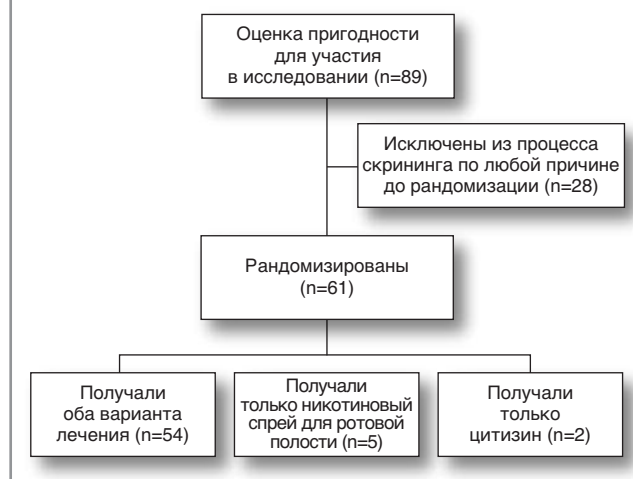
Расчет размера выборки основывался на цели показать более выраженное среднее снижение от исходного уровня индекса ВАШ позывов к курению через 45 с после введения 2 доз спрея для ротовой полости с никотином по 1 мг на распыление в сравнении с 1 таблеткой цитизина 1,5 мг. На основании исторических данных по ослаблению тяги при использовании спрея для ротовой полости с никотином предполагалось, что стандартное отклонение различий лечения в пределах одного участника не превышало 30 мм, а среднее снижение показателя ВАШ от исходного уровня через 45 с составило 18 мм. Совместно с ожидаемым соответствующим средним снижением от исходного уровня индекса позывов к курению ВАШ для препарата сравнения, равным 5 мм, для достижения 90% статистической мощности при выявлении различий с использованием двустороннего теста при уровне значимости 5% в данных перекрестных условиях потребуется 58 поддающихся оценке участников. С учетом частоты выбывания 10% в исследование следует включить 64 участника.

Сравнение вариантов лечения с точки зрения среднего снижения от исходного уровня индекса позывов к курению

Таблица 1. Характеристики участников на исходном уровне Table 1. Baseline participants characteristics	
Переменная	Все рандомизированные участники (n=61)
Возраст, лет	
• среднее $\pm$ SD	32,3 $\pm$ 10,8
• диапазон	19–54
Раса	
• европеоидная	60 (98,4%)
• прочие	1 (1,6%)
Пол	
• мужчины	28 (45,9%)
• женщины	33 (54,1%)
FTND	
• среднее $\pm$ SD	5,6 $\pm$ 1,3
• диапазон	2–9
ИМТ, кг/м²	
• среднее $\pm$ SD	24,1 $\pm$ 3,3
• диапазон	18,4–31,5
Продолжительность курения, годы	
• среднее $\pm$ SD	15,1 $\pm$ 10,5
• диапазон	2–40
Количество сигарет в день	
• среднее $\pm$ SD	16,4 $\pm$ 4,4
• диапазон	10–30
Примечание. SD – стандартное отклонение, FTND – тест Фагерстрема на никотиновую зависимость.	

нию ВАШ во все временные точки на протяжении 5 мин основывалось на смешанной линейной модели, включающей последовательность, лечение и период в качестве фиксированных эффектов, а также участников, сгруппированных в пределах последовательности, в качестве случайного эффекта. В качестве параллельно изменяющегося фиксированного эффекта включали индекс позывов к курению ВАШ на исходном уровне в нулевой момент времени (начало введения). Снижение индекса позыва к курению

Рис. 1. Блок-схема исследования.
Fig. 1. Block diagram of the study.



нию в целевой момент времени получали при помощи линейной интерполяции наблюдений, отклоняющихся от целевого времени оценки.

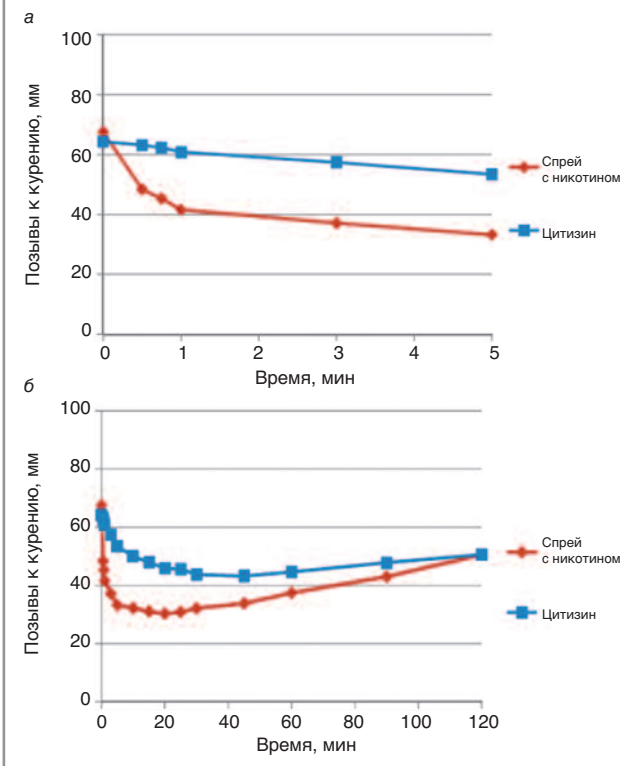
Время достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению от исходного уровня рассчитывали при помощи линейной интерполяции. Расчетное время до развития событий для выбывших участников или время до развития событий, превышающее 120 мин, подвергали цензурированию справа. Распределение расчетного времени до снижения индекса позывов к курению на 25% и 50% от исходного уровня описывали и обобщали для каждого варианта лечения при помощи уравнения Каплана–Мейера. Сравнение вариантов лечения по времени достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению ВАШ от исходного уровня основывалось на показателе доли участников с более коротким расчетным временем до развития событий при использовании спрея для ротовой полости с никотином по сравнению с эталонным препаратом (знаковый критерий).

Попарное сравнение лечения по доле участников с достижением 25% и 50% снижения от исходного уровня индекса позывов к курению в течение 30, 45 и 60 с, а также 3, 5 и 10 мин соответственно оценивали при помощи теста МакНемара для каждой временной точки.

Таблица 2. Расчетное среднее изменение индекса позывов к курению (мм) в зависимости от лечения и соответствующие сравнения между вариантами лечения у всех поддающихся оценке участников, а также в подгруппе участников с тяжелым индексом позывов к курению на исходном уровне.
Table 2. Calculated mean change of desire to smoke index (mm) depending on treatment and corresponding comparison of treatment options in all evaluable participants and in subgroup of participants with severe index of desire to smoke at baseline

Время	Никотиновый спрей*	Цитизин*	Никотиновый спрей в сравнении с цитизином**
Все поддающиеся оценке участники – спрей для ротовой полости с никотином (n=59), цитизин (n=56)			
30 с	-15,9 $\pm$ 2,0	-1,8 $\pm$ 2,1	-14,0 [-19,7, -8,3], $p<0,001$
45 с	-21,8 $\pm$ 2,4	-1,8 $\pm$ 2,4	-20,0 [-26,4, -13,5], $p<0,001$
1 мин	-24,3 $\pm$ 2,4	-3,1 $\pm$ 2,5	-21,2 [-27,7, -14,7], $p<0,001$
3 мин	-29,8 $\pm$ 2,6	-7,4 $\pm$ 2,6	-22,4 [-28,7, -16,2], $p<0,001$
5 мин	-33,8 $\pm$ 2,7	-11,5 $\pm$ 2,7	-22,3 [-28,4, -16,1], $p<0,001$
Участники с тяжелым индексом позывов к курению на исходном уровне – спрей для ротовой полости с никотином (n=29), цитизин (n=21)			
30 с	-17,7 $\pm$ 3,4	-0,72 $\pm$ 3,9	-18,4 [-29,5, -7,4], $p=0,003$
45 с	-24,9 $\pm$ 4,1	-0,07 $\pm$ 4,7	-24,9 [-38,3, -11,4], $p=0,001$
1 мин	-28,6 $\pm$ 4,1	-1,9 $\pm$ 4,7	-26,8 [-39,7, -13,8], $p<0,001$
3 мин	-38,7 $\pm$ 4,2	-8,3 $\pm$ 4,8	-30,4 [-41,3, -19,5], $p<0,001$
5 мин	-45,3 $\pm$ 4,1	-13,2 $\pm$ 4,6	-32,0 [-40,1, -24,0], $p<0,001$
*Расчетные средние значения (LS _{среднее} $\pm$ SE); **расчетное различие лечения [95% ДИ] и основанное на модели значение p .			

Рис. 2. Кривые среднего значения позывов к курению от исходного уровня: а – до 5 мин; б – до 120 мин.
Fig. 2. Average value curves of desire to smoke from baseline: a – before 5 min; b – up to 120 min.



Результаты

Участники исследования

Из 89 здоровых взрослых добровольцев, которых подввергли скринингу в течение 28 дней перед первым лечением, 61 (28 мужчин, 33 женщины, средний возраст 32,3 года, среднее значение ИМТ 24,1 кг/м²) случайным образом распределили в одну из двух последовательностей лечения. В общей сложности 7 из 61 участника были исключены из исследования после рандомизации (1 – отзыв согласия участником, 4 – утрата для последующего наблюдения, 2 – исключение по другим причинам); они получи-

ли только один из вариантов лечения. Таким образом, 54 участника завершили оба визита лечения в рамках исследования; при этом несоответствия между схемой рандомизации и схемой реального лечения не наблюдалось (рис. 1).

Всех рандомизированных участников включили в популяцию данных полного анализа, а также популяцию анализа безопасности. Все характеристики на исходном уровне (табл. 1) соответствовали критериям включения и требованиям протокола, включая прием сопутствующих препаратов (контрацептивов, парацетамола, ибупрофена) 11 участниками в течение периода от 14 дней перед визитом скрининга и до визита последнего лечения.

Фармакодинамические эффекты

После использования никотинового спрея для ротовой полости наступление эффекта ослабления позывов к курению происходило значительно быстрее, чем при использовании цитизина. Профили среднего значения индексов позывов к курению от исходного уровня (время 0) до 5 мин, а также до 120 мин представлены на рис. 2.

В табл. 2 представлены расчетные средние изменения индексов позывов к курению в зависимости от лечения, а также соответствующие сравнения вариантов лечения через 30, 45 с, 1, 3 и 5 мин после введения. Сравнение расчетных средних изменений индекса позывов к курению при использовании никотинового спрея для ротовой полости (n=59) и таблеток цитизин (n=56) оказалось статистически значимым для всех изученных временных точек ($p < 0,001$).

Соответствующий анализ в подгруппе участников, которые оценивали свои позывы к курению на исходном уровне в качестве тяжелых, также показал преимущество спрея для ротовой полости с никотином по сравнению с цитизином. Тяжелые позывы к курению на исходном уровне регистрировались у 21 из 56 участников (37,5%), использовавших цитизин, а также у 29 из 59 участников (49,2%), использовавших никотиновый спрей для ротовой полости. Кроме того, в данной подгруппе участников при использовании никотинового спрея для ротовой полости отмечалось значимо более выраженное среднее снижение индекса позывов к курению по сравнению с цитизином (см. табл. 2).

У 53 участников в обеих группах лечения с наличием поддающихся оценке данных сравнение расчетного време-

Рис. 3. Доля участников с достижением снижения индекса тяги от исходного уровня: а – 25%; б – 50%.

Fig. 3. Proportion of participants with achieved decrease of desire to smoke from baseline: a – 25%; b – 50%.

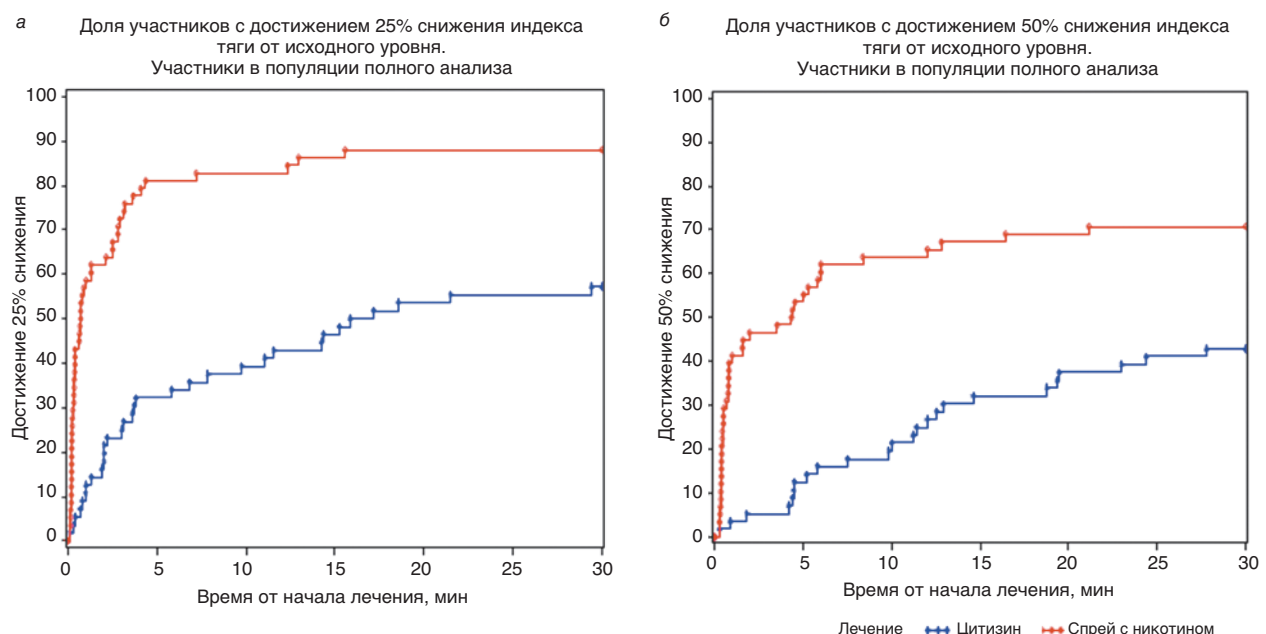


Таблица 3. НЯ, имеющие возможную, вероятную или очень вероятную связь с использованием спрея для ротовой полости с никотином и цитизина
Table 3. Adverse effects with possible, probable or highly probable association with the use of oral spray with nicotine and cytisine

Системно-органный класс	Спрей для ротовой полости с никотином	Цитизин
Нарушения со стороны сердца	2	1
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	2	–
Нарушения со стороны глаз	12	–
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	36	6
Общие расстройства и нарушения в месте введения	2	1
Нарушения со стороны нервной системы	3	6
Нарушения психики	3	1
Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	38	2
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	4	2
Нарушения со стороны сосудов	–	1

ни достижения 25% и 50% снижения индекса позывов к курению от исходного уровня показало, что при использовании спрея для ротовой полости с никотином расчетное время оказалось статистически значимо более коротким ($p < 0,001$), чем при использовании цитизина. При использовании спрея для ротовой полости с никотином 25% снижение ощущаемых позывов к курению было достигнуто через 43 с (медиана с 95% доверительным интервалом – ДИ 0,38–2,1) по сравнению с 16,5 мин (медиана с 95% ДИ 7,87–44,5) при использовании цитизина. При использовании спрея для ротовой полости с никотином 50% снижение ощущаемых позывов к курению было достигнуто через 4,4 мин (медиана и 95% ДИ 0,8–8,4) по сравнению с 54 мин (медиана и 95% ДИ 19,5, не поддается оценке) при использовании цитизина. Доля участников с достижением снижения индекса на 25% и 50% при использовании спрея для ротовой полости с никотином в течение первых 30, 45, 60 с, 3, 5 и 10 мин после введения оказалась выше, чем при использовании цитизина ($p < 0,001$); рис. 3.

Безопасность и переносимость

В анализ безопасности включили всех рандомизированных участников, которые получили по крайней мере один вариант лечения: 59 участников получили никотиновый спрей для ротовой полости с никотином, а 56 участников – цитизин.

В общей сложности отмечено 163 развившихся во время лечения нежелательных явления (НЯ). Из этих НЯ 155 имели возможную, вероятную или очень вероятную связь с лечением. Ни одно из связанных с лечением НЯ не было серьезным; 41 НЯ было умеренной тяжести, 114 – легкой степени тяжести. Серьезных НЯ не отмечалось; ни один из участников не прекратил участие в исследовании по причине НЯ. Спрей для ротовой полости с никотином и цитизин хорошо переносились. Все отмеченные НЯ согласовывались с известным профилем безопасности обоих препаратов.

У 52 из 59 участников (88,1%) отмечали по крайней мере одно связанное с лечением НЯ при использовании спрея для ротовой полости с никотином, тогда как при применении цитизина данный показатель составил 11 (19,6%) из 56 участников (табл. 3). При использовании спрея для ротовой полости с никотином НЯ чаще всего относились к классу систем органов (КСО) «Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения». Самые часто регистрируемые НЯ включали раздражение в горле, икоту и кашель. НЯ, связанные со спреем для ротовой полости с никотином, чаще всего относились к КСО «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта»; самые частые из них включали тошноту, гиперсекрецию слюны, а также дискомфорт в ротовой полости. С другой стороны,

при использовании цитизина самые часто регистрируемые НЯ относились к КСО «Нарушения со стороны нервной системы» и «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта». В этих двух КСО самые часто регистрируемые НЯ включали головную боль, боль в животе, сухость во рту и тошноту.

Обсуждение

Первичная цель исследования заключалась в оценке скорости развития и степени ослабления тяги при использовании спрея для ротовой полости с никотином в сравнении с цитизином после ночного воздержания от курения. Тяга к никотину – это ключевой фактор возобновления лечения. Таким образом, время достижения ослабления тяги при использовании препаратов для отказа от курения – это важный аспект, определяющий эффективность препаратов для профилактики возобновления курения.

Результаты данного исследования показали, что после использования спрея для ротовой полости с никотином (2 дозы по 1 мг) отмечается существенное и статистически значимое более быстрое ослабление позывов к курению по сравнению с таблетками цитизина 1,5 мг. Среднее снижение индекса позывов к курению от исходного уровня во время первых 5 мин после применения препарата составило 33 мм по 100-миллиметровой ВАШ при использовании спрея для ротовой полости с никотином в сравнении с 6 мм при использовании таблеток цитизина. Среднее снижение данного индекса при использовании спрея для ротовой полости с никотином согласуется с результатами предыдущего исследования (29 мм), в котором спрей для ротовой полости с никотином (2 дозы по 1 мг) сравнивали с таблетками для рассасывания с никотином [19].

Ранее было показано, что спрей для ротовой полости с никотином показал эффект в отношении позывов к курению через 60 с [19], т.е. при первом времени оценки в данном исследовании. Это исследование показало статистически значимо более выраженное снижение индекса ВАШ (среднее снижение на 16 мм) при использовании спрея для ротовой полости с никотином по сравнению с таблетками цитизина (среднее снижение на 1,8 мм) уже через 30 с после применения препарата. Кроме того, более быстрое начало эффекта при использовании спрея для ротовой полости с никотином подтверждалось расчетным медианным временем достижения 25% снижения позывов к курению, составляющим менее 1 мин (43 с), а также соответствующим временем достижения 50% снижения позывов к курению, составляющим 4,4 мин, по сравнению с 17 и 54 мин при использовании таблеток цитизина соответственно.

Анализ данных в подгруппе участников, которые оценили свои позывы к курению на исходном уровне в качестве «тяжелых», вновь показал статистически значимое более

быстрое развитие эффекта при использовании спрея для ротовой полости с никотином в сравнении с цитизином. Таким образом, спрей для ротовой полости с никотином также оказался эффективным и при тяжелых или «жестких» позывах к курению.

Оба исследуемых препарата хорошо переносились, не ставя под сомнение безопасность применения. Отмеченные НЯ согласовывались с имеющимися данными о профиле безопасности спрея для ротовой полости с никотином и цитизина. Как и ожидалось на основании характера лекарственной формы, спрей для ротовой полости с никотином приводил к развитию большего количества НЯ.

Следует отметить несколько недостатков настоящего исследования. Различие механизма действия двух форматов препаратов обозначает, что цитизин в виде таблетированной лекарственной формы не будет обеспечивать развитие фармакологического эффекта в раннем периоде после лечения. Однако с учетом отсутствия опубликованных данных по фармакодинамике цитизина исследование было также направлено на изучение эффектов самого цитизина в отношении ослабления тяги. Исследуемые препараты обладают сходством: понятно, что цитизин воздействует на никотиновые рецепторы в качестве частичного агониста; на эти же рецепторы воздействуют лекарственные препараты НЗТ. Исследование с однократным введением препарата имеет наиболее подходящий дизайн для оценки скорости, степени и продолжительности ослабления тяги. Следует также считать ограничениями данного исследования открытый дизайн и отсутствие плацебо как контроля.

Итак, результаты настоящего исследования показали, что ослабление позывов к курению после использования дозы спрея для ротовой полости с никотином развивается существенно и статистически значимо быстрее, чем при применении цитизина. Среднее снижение индекса позывов к курению от исходного уровня во время первых 5 мин после применения оказалось выше при использовании спрея для ротовой полости с никотином. С учетом важности быстрого купирования тяги для успешного отказа от курения, а также доказанной эффективности спрея для ротовой полости с никотином в отношении этого симптома указанные свойства могут быть полезными для курильщиков, стремящихся бросить курить.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Раскрытие финансовой информации. Данное исследование проведено при спонсорской поддержке компании «МакНейл АБ», Швеция. А. Hansson и R. Perfekt – штатные сотрудники компании «МакНейл АБ», Швеция. V. McCaffrey – штатный сотрудник компании «Джонсон & Джонсон ЕМЕА Консьюмер Сервисес», Великобритания.

Financial disclosure. This study was funded by McNeil AB company, Sweden. A. Hansson and R. Perfekt are staff mem-

bers at McNeil AB, Sweden. McCaffrey is a staff member at Johnson & Johnson Consumer Services EMEA, UK.

Литература/References

1. Taggar JS, Lewis S, Docherty G et al. Do cravings predict smoking cessation in smokers calling a national quit line: secondary analyses from a randomised trial for the utility of “urges to smoke” measures. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2015; 10: 15.
2. Piasecki T. Relapse to smoking. *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 196–215.
3. Swan G, Ward MM, Jack LM. Abstinence effects as predictors of 28-day relapse in smokers. *Addict Behav* 1996; 21 (4): 481–90.
4. Shiffman S. Refining models of dependence: Variations across persons and situations. *Br J Addict* 1991; 86: 611–5.
5. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA et al. Individual differences in the context of smoking lapse episodes. *Addict Behav* 1997; 22 (6): 797–811.
6. Fidler JA, West R. Enjoyment of smoking and urges to smoke as predictors of attempts and success of attempts to stop smoking: a longitudinal study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 115 (1–2): 30–4.
7. Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine: implications for understanding, preventing, and treating tobacco addiction. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83 (4): 531–41.
8. Piper ME, Federman EB, McCarthy DE et al. Using medication models to explore the nature of tobacco motivation and tobacco treatment effects. *J Abnorm Psychol* 2008; 117: 94–105.
9. McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL et al. Psychological Mediators of Bupropion SR Treatment for Smoking Cessation. *Addiction (Abingdon, England)* 2008; 103 (9): 1521–33.
10. Ferguson SG, Shiffman S, Gwaltney CJ. Does reducing withdrawal severity mediate nicotine patch efficacy? A randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74 (6): 1153–61.
11. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013; p. 571–7.
12. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000146.
13. Etter J, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tobacco Control* 2006; 15 (4): 280–5.
14. Wadgave U, Nagesh L. Nicotine Replacement Therapy: An Overview. *Int J Health Sci* 2016; 10 (3): 425–35.
15. Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL et al. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence. *Nicotine Tob Res* 2000; 2: 53–63.
16. Shiffman S. Use of more nicotine lozenges leads to better success in quitting smoking. *Addiction* 2007; 102: 809–14.
17. Tønnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Collaborative European Anti-Smoking Evaluation*. *European Respiratory Society, Eur Respir J* 1999; 13 (2): 238–46.
18. Balmford J, Borland R, Hammond D, Cummings KM. Adherence to and reasons for premature discontinuation from stop-smoking medications: data from the ITC Four-Country Survey. *Nic Tob Res* 2011; 13: 94–102.
19. Hansson A, Hajek P, Perfekt R, Kraiczi H. Effects of nicotine mouth spray on urges to smoke, a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2012; 2: e001618.
20. Prochaska JJ, Das S, Benowitz NL. Cytisine, the world's oldest smoking cessation aid. *BMJ* 2013; 347: f5198.
21. Jeong SH, Newcombe D, Sheridan J, Tingle M. Pharmacokinetics of cytosine, an $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers following a single dose. *Drug Test Anal* 2015; 7 (6): 475–82.
22. Rawva P, Gastonguay MR, Faessel HM et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of varenicline on nicotine craving in adult smokers. *Nicotine Tob Res* 2015; 17 (1): 106–13.
23. Hansson A, Rasmussen T, Kraiczi H. Single-Dose and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Nicotine 6 mg Gum. *Nicotine Tob Res* 2017; 19 (4): 477–83.
24. Shiffman S, Hickcox M, Paty JA et al. Progression from a smoking lapse to relapse: prediction from abstinence violation effects, nicotine dependence, and lapse characteristics. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64 (5): 993–1002.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

McCaffrey Victoria – Медицинское подразделение, «Подразделение потребительских товаров Джонсон & Джонсон ЕМЕА»

Hansson Anna – Глобальная клиническая фармакология, «МакНейл АБ». E-mail: ahansson@its.jnj.com

Perfekt Roland – Количественные науки, «МакНейл АБ»

McCaffrey Victoria – Consumer Health Products Department, “Consumer Products Department Johnson & Johnson EMEA”

Hansson Anna – Global Clinical Pharmacology, “McNeil AB”. E-mail: ahansson@its.jnj.com

Perfekt Roland – Quantitative Sciences, “McNeil AB”

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения

В.М. Свистушкин[✉], Н.В. Чичкова, Д.М. Пшонкина

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

Обоснование. Заболевания органов дыхания, в частности полипозный риносинусит (ПРС) и бронхиальная астма (БА), занимают одно из первых мест в общей структуре заболеваемости. Рецидивирующее течение ПРС определяет неконтролируемое течение БА у пациентов с сочетанной патологией. Достижение контроля данных заболеваний – основная цель ведения больных.

Цель. Проведение оценки роли биологических маркеров в прогнозировании раннего рецидивирования ПРС после эндоскопической полисинусотомии.

Материалы и методы. В исследование были включены 73 больных с диагнозом «полипозный риносинусит» и «ПРС в сочетании с БА». Всем пациентам выполнена двусторонняя эндоскопическая полисинусотомия с последующим динамическим наблюдением в течение года. Оценивали динамику эозинофилии крови и количества эозинофилов назального секрета. Проводилось морфологическое исследование ткани удаленных полипов.

Выводы. Продemonстрировано, что эозинофильный характер полипов, а также стойкое повышение количества эозинофилов крови и назального секрета являются прогностически неблагоприятными факторами раннего рецидива ПРС.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, бронхиальная астма, эозинофилия, заболевания дыхательных путей.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Чичкова Н.В., Пшонкина Д.М. Эозинофилия как предиктор раннего рецидива полипозного риносинусита после хирургического лечения. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 34–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190639

Original Article

Eosinophilia as a predictor of recurrent course polypoid rhinosinusitis after surgical treatment

Valerii M. Svistushkin[✉], Natalia V. Chichkova, Daria M. Pshonkina

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Introduction. Respiratory diseases, in particular polypoid rhinosinusitis and bronchial asthma, occupy one of the first places in the overall structure of morbidity. The recurrent course of polypoid rhinosinusitis determines the uncontrolled course of bronchial asthma in patients with combined pathology. Achieving the control of bronchial asthma and polypoid rhinosinusitis is the main goal of maintaining this category of patients.

Aim. The objective of this study was to investigate the role of biological markers in predicting the early recurrence of polypoid rhinosinusitis after endoscopic polysinusotomy.

Materials and methods. The study involved 73 patients diagnosed with polypoid rhinosinusitis and polypoid rhinosinusitis in combination with bronchial asthma. All patients underwent bilateral endoscopic polysinusotomy followed by dynamic observation during the year. The dynamics of blood eosinophilia and the number of nasal secretion eosinophils were evaluated. A morphological examination of the tissue of distant polyps was performed.

Conclusions. It has been shown that the eosinophilic nature of polyps as well as a sustained increase in the number of blood eosinophils and nasal secretions are prognostically unfavorable factors for an early relapse of the polypoid rhinosinusitis.

Key words: polypoid rhinosinusitis, bronchial asthma, blood eosinophilia, respiratory diseases.

For citation: Svistushkin V.M., Chichkova N.V., Pshonkina D.M. Eosinophilia as a predictor of recurrent course polypoid rhinosinusitis after surgical treatment. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 34–37. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190639

Введение

Предложено множество теорий этиопатогенеза полипозного риносинусита (ПРС), однако в настоящий момент является общепризнанным, что образование полипов связано с воспалением слизистой оболочки [1]. Рецидивирующее течение ПРС определяет неконтролируемое течение бронхиальной астмы (БА) у пациентов с сочетанной патологией. Внедрение в клиническую практику современных принципов фармакотерапии, в основу которых положены представления об определяющей роли воспаления в патогенезе БА и ПРС, привело к определенным успехам в лечении этих заболеваний [2–4]. Однако при терапии пациентов с ПРС врачи сталкиваются с различным течением данного заболевания и труднопрогнозируемой длительностью безрецидивного послеоперационного периода. Наличие ПРС почти всегда является показанием к хирургическому лечению. В настоящее время наиболее широко распространена эндоскопическая риносинусохирургия, основной целью которой считаются реконструкция остео-

меатального комплекса, а также восстановление дренажа околоносовых пазух через естественные соустья [5].

К сожалению, не всегда адекватная лекарственная терапия, предельно щадящая эндоскопическая хирургия и послеоперационная терапия в совокупности обеспечивают пациентам длительную ремиссию заболевания. Кроме того, сложность лечения усугубляется наличием у большинства больных сопутствующих хронических заболеваний, среди которых доминирует патология нижних дыхательных путей, в частности БА [6]. Таким образом, главными задачами терапии больных ПРС являются функциональный характер хирургического лечения с восстановлением носового дыхания, обеспечением дренирования с одновременным, по возможности, максимальным сохранением анатомических структур полости носа и околоносовых пазух, достижение длительного безрецидивного периода. У больных с сочетанием ПРС и БА принципиальным считается обеспечение спокойного (без обострений) течения обоих заболеваний. Перспективным направлением

Таблица 1. Динамика показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и результатов опросников пациентов 2-й группы в период наблюдения

Table 1. Dynamics of forced expiratory volume in 1 second and questionnaire results in group 2 patients in follow-up

n=43	Госпитализация	12 мес	p
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду	80,3±18,18	87,81±27,76	<0,05
ACT	20,51±3,76	23,82±2,72	<0,05
ACQ-5	0,727±0,641	0,34±0,36	

Таблица 2. Результаты исследования количества эозинофилов крови и назального секрета у обследуемых пациентов с рецидивом ПРС в период наблюдения

Table 2. Results of the study of eosinophils absolute count in blood and nasal mucus in examined patients with rhinosinusitis polyposis relapse during follow-up

Эозинофилы назального секрета	1-я группа, ПРС (n=5)	2-я группа, ПРС+БА (n=11)	p
До операции	10,25±1,89	14,56±4,09	<0,05
12 мес	15,5±2,52	14,37±3,5	
Эозинофилы крови, %			
До операции	7,75±2,99	8,8±3,43	<0,05
12 мес	7,5±4,43	8,75±3,06	

является использование биологических маркеров для оценки стабильности течения как ПРС, так и БА. По сравнению с клиническими маркерами биологические более объективны в связи с возможностью их количественной оценки [7, 8].

Цель исследования – проведение оценки роли биологических маркеров в прогнозировании раннего рецидивирования ПРС после хирургического лечения.

Материалы и методы

В период с 2016 по 2018 г. обследованы 73 больных ПРС (36 мужчин и 37 женщин), находившихся на стационарном лечении в Клинике болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Включенных в исследование разделили на 2 группы: в 1-ю вошли 30 человек с диагнозом ПРС, во 2-ю – 43 пациента с диагнозом «ПРС в сочетании с БА». Исследование было разделено на 3 этапа: на I проводилась госпитализация пациента в стационар и клинико-лабораторное обследование; II этап включал в себя выполнение хирургического лечения; на III этапе осуществляли наблюдение пациента в течение года после операции. В исследовании были включены как лица, имевшие в анамнезе хирургическое лечение ПРС, так и не оперированные ранее.

Для определения степени контроля и патогенетического варианта БА, а также степени поражения вовлеченных в патологический процесс полости носа и околоносовых пазух на догоспитальном этапе и во время госпитализации больных проведено клинико-лабораторное дообследование, все больные с сопутствующей БА консультированы пульмонологом. Использовали стандартные методы исследования: опрос, изучение анамнеза заболеваний, объективный осмотр, регистрацию электрокардиографии в 12 отведениях, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, биохимический, общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмму. Для оценки контроля БА все пациенты заполняли валидизированные опросники – тест по контролю над астмой (Asthma Control test – ACT) и опросник по контролю над астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ-5).

Наряду со стандартным оториноларингологическим осмотром всем больным проводили эндоскопическое исследование полости носа, мультиспиральную (МСКТ) или конусно-лучевую компьютерную томографию околоносовых пазух, цитологическое исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа с исследованием количества эозинофилов. Для объективной оценки функции носового дыхания больных использовали метод пе-

редней активной риноманометрии и акустической ринометрии. Всем больным определяли уровень эозинофилов в периферической крови по общепринятой методике.

Лечение по поводу БА назначено в соответствии с федеральными и международными рекомендациями по лечению БА (GINA).

Всем больным выполнено хирургическое лечение с последующей противорецидивной терапией интраназальными глюкокортикостероидами (мометазона фураат, спрей 100 мкг в каждую половину носа 2 раза в сутки). Объем вмешательства определялся в зависимости от распространенности полипозного процесса по результатам МСКТ или конусно-лучевой компьютерной томографии околоносовых пазух. Операции проводили в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза. Объем операции заключался в двусторонней эндоскопической полисинусотомии: гайморотомидотомии с ревизией лобных и сфеноидальных карманов, при необходимости выполнялась сфеноидотомия. Некоторым пациентам по показаниям и для обеспечения возможности эндоскопического доступа осуществляли коррекцию внутриносовых структур: операцию на перегородке носа – септопластику, операцию на нижних и/или средних носовых раковинах. Проводили морфологическое исследование ткани удаленных полипов.

Динамическое наблюдение больных выполняли в течение 12 мес после проведенного хирургического лечения. Контрольные обследования проводились каждые 3 мес. В ходе контрольных визитов больным осуществляли: переднюю активную риноманометрию, эндовидеоскопию, исследование обонятельной функции, МСКТ околоносовых пазух, исследование функции внешнего дыхания. Контроль БА и качество жизни при ПРС оценивали по опросникам ASQ-5, ACT, SNOT-20 (Sino-Nasal Outcome Test-20). Исследовали количество эозинофилов крови и назального секрета.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ SPSS версии 22.0 (IBM corporation).

Результаты

Оценка эозинофилии сыворотки крови и количества эозинофилов назального секрета в динамике после проведенного хирургического лечения выявила повышение эозинофилов крови и назального секрета у всех пациентов до операции, однако более высокие результаты наблюдались во 2-й группе. В 1-й группе эозинофилы назального секрета до операции составили 7,68±5,15, после 12 мес – 6,133±4,867, во 2-й группе 9,963±5,989 и 4,551±1,461 соответственно. Эозинофилов крови (%) в 1-й группе: до опе-

рации – $5,85 \pm 3,84$, спустя 12 мес – $4,058 \pm 3,34$, во 2-й группе: $7,068 \pm 3,711$ и $4,871 \pm 3,299$ соответственно ($p < 0,05$).

После проведенного хирургического лечения ПРС у больных с сопутствующей легочной патологией отмечалось улучшение течения БА. За время наблюдения в течение года ни у одного пациента не было обострения БА, потребовавшего госпитализации или назначения системных глюкокортикостероидов. По данным опросников АСТ и АСQ-5 достигнут контроль над заболеванием. Количество баллов АСТ и АСQ-5 до операции составило $20,51 \pm 3,76$ и $0,727 \pm 0,641$; через 12 мес – $23,82 \pm 2,72$ и $0,34 \pm 0,36$ соответственно ($p < 0,05$). Отмечена также положительная динамика показателей функции внешнего дыхания (табл. 1).

Отдельно рассмотрены пациенты с ранним рецидивом полипозного процесса ($n=16$). В 1-й группе ранний рецидив выявлен у 5 больных во время 3-го контрольного визита, во 2-й группе – у 11. У всех пациентов с ранним рецидивом отмечалась повышенная концентрация эозинофилов назальной слизи и крови до операции и сохранялась в течение наблюдательного периода, кроме того, фиксировалась тенденция к повышению эозинофилов в послеоперационном периоде ($p=0,05$); табл. 2.

При оценке данных гистологического исследования у пациентов с ранним рецидивом полипозного процесса практически во всех случаях – 13 (81,25%) больных – тип полипозной ткани был эозинофильным.

Заключение

Анализ приведенных данных подтвердил известный факт: проводимое традиционное лечение ПРС не всегда обеспечивает продолжительную ремиссию. Из всех оперированных нами больных у 16 в течение года отмечен рецидив полипозного процесса. Эозинофильный характер полипов, а также стойкое повышение количества эозинофилов крови и назального секрета являются прогностически неблагоприятными факторами раннего рецидива ПРС у больных БА, несмотря на проводимую противорецидивную терапию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. London NR Jr, Reh DD. Differential Diagnosis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Adv Otorhinolaryngol* 2016; 79: 1–12.
2. Дайхес Н.А., Рязанцев С.В., Лопатин А.С. и др. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». М.–СПб., 2014. [Daikhes N.A., Riazantsev S.V., Lopatin A.S. et al. *Klinicheskie rekomendatsii "Polipoznyi rinosinusit"*. Moscow–Saint Petersburg, 2014 (in Russian).]
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2012. *Rhinology* 2012; 50 (23): 1–299. DOI: 10.4193/Rhino50E2
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA), updated 2015. Available from: http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf
5. Cabrera-Ramírez MS, Domínguez-Sosa MS, Borkoski-Barreiro SA et al. Analysis and results of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with polyps. *Acta Otorrinolaringol* 2016. pii: S0001-6519(16)30053-X
6. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и полипозный риносинусит: особенности клинического течения и тактика ведения больных. Астма и аллергия. 2015; 1 (72): 19–22. [Chichkova N.V. Bronkhial'naia astma i polipoznyi rinosinusit: osobennosti klinicheskogo techeniia i taktika vedeniia bol'nykh. *Astma i allergiia*. 2015; 1 (72): 19–22 (in Russian).]
7. Шатохина С.Н., Захарова Н.М., Свистушкин В.М. и др. Значение новой диагностической технологии в прогнозировании рецидива полипозного риносинусита. *Мед. вестн.* 2012; 56 (1): 42–5. [Shatokhina S.N., Zakharova N.M., Svistushkin V.M. et al. *Znachenie novoi diagnosticheskoi tekhnologii v prognozirovanii retsidiva polipoznogo rinosinuita*. *Med. vestn.* 2012; 56 (1): 42–5 (in Russian).]
8. Шатохина С.Н., Свистушкин В.М., Широкая А.В., Захарова Н.М. Способ определения тактики превентивной терапии глюкокортикостероидами у больных полипозным риносинуситом. Патент РФ №2479844. Опубликовано 20.04.2013. [Shatokhina S.N., Svistushkin V.M., Shirokaia A.V., Zakharova N.M. *Sposob opredeleniia taktiki preventivnoi terapii gliukokortikosteroidami u bol'nykh polipoznym rinosinusitom*. Patent RF №2479844. Opublikovan 20.04.2013 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Чичкова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>

Пшонкина Дарья Михайловна – аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4651-8062>

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Natalia V. Chichkova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>

Daria M. Pshonkina – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4651-8062>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом

С.В. Старостина[✉], Л.В. Селезнева

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

[✉]starostina_sv@inbox.ru

Аннотация

Рассмотрены аспекты клинического применения назальных деконгестантов при остром риносинусите, в патогенезе которого ключевую роль играет отек слизистой оболочки полости носа. Приведены убедительные доказательства необходимости использования назальных деконгестантов в комплексной терапии острого риносинусита. Представлена современная топическая терапия острого риносинусита в практике врача-оториноларинголога.

Ключевые слова: острый риносинусит, назальные деконгестанты, ксилометазолин, ипратропия бромид, Отривин Комплекс.

Для цитирования: Старостина С.В., Селезнева Л.В. Применение назальных деконгестантов в комплексном лечении пациентов с острым риносинуситом. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190627

Best Practice

Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis

Svetlana V. Starostina[✉], Liliia V. Selezneva

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

[✉]starostina_sv@inbox.ru

Abstract

The aspects of the clinical use of nasal decongestants in acute rhinosinusitis, in the pathogenesis of which the nasal mucosa plays a key role, are considered. Convincing evidence of the need to use nasal decongestants in the treatment of acute rhinosinusitis is presented. A modern topical nasal therapy of acute rhinosinusitis is presented in the practice of an otolaryngologist.

Key words: acute rhinosinusitis, nasal decongestants, xylometazoline, ipratropium bromide, Otrivin Complex.

For citation: Starostina S.V., Selezneva L.V. Using of nasal decongestants in the complex treatment of patients with acute rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190627

Острый риносинусит (ОРС) является одной из наиболее часто встречающихся патологий в клинической практике врача-оториноларинголога, терапевта и врача общей практики. Высокая заболеваемость обуславливает актуальность этой проблемы. Так, в США около 15% взрослого населения страдают разными формами риносинусита [1]. Согласно российской статистике, ОРС переносят около 10 млн человек в год, а в структуре ЛОР-стационаров данная патология составляет от 15 до 36% [2].

Данная патология, безусловно, оказывает существенное отрицательное влияние на качество жизни и работоспособность населения. Лечение ОРС, как правило, сопровождается значительными финансовыми затратами. Кроме того, сохраняется высокий уровень внутричерепных и орбитальных осложнений, развивающихся на фоне ОРС.

ОРС характеризуется воспалением слизистой оболочки (СО) полости носа и околоносовых пазух продолжительностью до 4 нед. Ссылаясь на EPOS 2012 [3], необходимо отметить, что для ОРС характерны следующие симптомы: назальная обструкция и/или выделения из носа, головная боль, затруднение носового дыхания, нарушение обоняния, лихорадка [4]. Среди дополнительных симптомов могут диагностироваться головная и лицевая боль, нарушение обоняния вплоть до аносмии, основной причиной которых является выраженный отек СО полости носа [3, 5].

Основное место в этиологии ОРС занимает вирусная и бактериальная инфекция. Также в литературе описаны грибковый, аллергический и риносинусит смешанного генеза [4]. В среднем 0,5–10% острых респираторных вирусных инфекций осложняются развитием бактериального синусита [6, 7]. Наиболее значимыми возбудителями ОРС в настоящее время являются *Streptococcus pneumoniae* (40–60%), *Haemophilus influenzae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (2–10%),

атипичная флора – *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* (7–12%), *Staphylococcus aureus* (0–5%) [7].

Патогенетические механизмы данного заболевания обусловлены блоком естественных соустьев околоносовых пазух, которому способствуют такие факторы, как расстройство функции желез СО носа, нарушение рН-секрета, изменение направления струи вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, расстройство функции мерцательного эпителия, возможна активация условно-патогенной микрофлоры [8].

В классификации ОРС по тяжести течения различают следующие формы с характерными клиническими проявлениями:

- **легкую** – заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа, температура тела до 37,5°C, головная боль, гипосмия; на рентгенограмме околоносовых синусов – толщина СО менее 6 мм;
- **среднетяжелую** – заложенность носа, гнойные выделения из носа, температура тела выше 37,5°C, болезненность при пальпации проекции синуса, головная боль, гипосмия, могут присутствовать иррадиация боли в зубы, уши, общее недомогание; на рентгенограмме околоносовых синусов – утолщение СО более 6 мм, полное затемнение или уровень жидкости в одном или двух синусах;
- **тяжелую** – заложенность носа, часто обильные гнойные выделения из носа (может быть их полное отсутствие), температура тела выше 38°C, сильная болезненность при пальпации проекции синуса, головная боль, аносмия, выраженная слабость; на рентгенограмме околоносовых пазух – полное затемнение или уровень жидкости более чем в двух синусах; в общем анализе крови – повышенный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ; орбитальные, внутричерепные осложнения или подозрение на них [9, 10].

В диагностике ОРС помимо стандартного оториноларингологического осмотра применяют рентгенографию, компьютерную томографию околоносовых пазух, которую широко рекомендуют зарубежные стандарты диагностики синуситов, в частности EPOS [2, 11]. Однако рекомендуется дифференциальный подход к пациенту с учетом тяжести заболевания и оказания врачебной помощи. Так, в редакции EPOS 2012 проведение компьютерной томографии в амбулаторном звене не рекомендуется, а в условиях специализированной помощи рекомендуется в случае отсутствия улучшения через 48 ч [11].

В терапии ОРС в США и странах Западной Европы в большей степени распространено назначение системных антибиотиков. В большинстве руководств по лечению ОРС системная антибактериальная терапия относится к средствам первого ряда в лечении данного заболевания [10, 12]. В России в лечении острых гнойных синуситов не утратила своего значения пункция верхнечелюстных пазух [12].

В настоящее время значительное внимание уделяется топической терапии ОРС. Как отмечено выше, основную роль в патогенезе заболевания играет развитие отека в полости носа и в области естественных соустьев околоносовых пазух. Возникновение отека связано с активацией парасимпатической системы и активностью NO-синтетазы. NO-синтаза продуцируется эндотелиальными клетками сосудов СО, а также реснитчатыми клетками респираторного эпителия. Этот фермент приводит к образованию оксида азота, который обладает вазодилатирующим эффектом и вызывает отек СО [13].

Основная функция в реализации симпатических стимулов в полости носа принадлежит расположенным в стенках сосудов α_2 -адренорецепторам, превалирующим над рецепторами типа α_1 [14, 15]: α_2 -адренорецепторы регулируют объем сосудистой сети носовых раковин, а β_2 -адренорецепторы способны изменять интенсивность кровотока в СО. Вазоконстрикторы делятся на две основные группы: для системного и для топического применения. Фенилэфрин, эпинефрин, эфедрин могут использоваться как местно (капли и спреи), так и системно [14].

Назальные деконгестанты суживают сосуды СО полости носа, в результате чего уменьшаются отек и гиперпродукция слизи бокаловидными клетками. Все препараты по длительности действия можно разделить на средства короткого, среднего и продолжительного действия. К препаратам короткого действия относят производные нафазолина и тетризолина – их эффект сохраняется не более 4–6 ч, что требует их 4-кратного использования. Такие препараты оказывают негативное влияние на реснитчатый эпителий полости носа. К деконгестантам средней продолжительности (до 8–10 ч) относят производные ксилометазолина. Производные оксиметазолина являются сосудосуживающими препаратами продолжительного действия – 10–12 ч [14].

Ксилометазолин относится к группе местных деконгестантов с α -адреномиметическим действием. Результаты исследования риноманометрии показали, что ксилометазолин уменьшает сопротивление воздушному потоку в полости носа на 8 ч с его максимальным снижением на 33%, в то время как фенилэфрин – только на 0,5–2 ч с максимальным снижением носового сопротивления на 17% [16].

В условиях обильной ринореи при ОРС предлагается использование комбинированного назального спрея Отривин Комплекс (ипратропия бромид + ксилометазолин), содержащего ксилометазолин и ипратропия бромид. Механизм действия ипратропия бромида заключается в снижении секреции слизи в полости носа благодаря ингибированию антихолинэргических рецепторов, расположенных в СО полости носа. Спрей рекомендуется применять по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в день с интервалом между использованием не менее 6 ч. Эффект наступает примерно через 5–10 мин и продолжается до 8 ч.

Особенностью препарата Отривин Комплекс является возможность его применения у пациентов с признаками аллергического риносинусита благодаря наличию в его составе антихолинэргического компонента [17].

Непосредственно после применения препарата может появиться чувство жжения в полости носа. После прекращения действия препарата нередко возникает синдром рикошета, который проявляется в увеличении отечности СО носа. При продолжительном использовании топических деконгестантов (более 7 дней) нередко выявляется нарушение вегетативной регуляции сосудов и желез полости носа, приводящее к развитию гиперреактивности СО и формированию медикаментозного ринита. Возможны нарушение микроциркуляции, угнетение секреторной функции желез полости носа и, как следствие, формирование атрофического ринита. В случае превышения рекомендуемой дозы топических деконгестантов (а иногда и при использовании обычных доз) могут развиваться симптомы системного адренэргического действия – тахикардия, аритмия, повышение артериального давления, бессонница, головная боль и др. [17]. Также необходимо отметить, что препараты ксилометазолина при применении в рекомендованных дозах не вызывают нарушений мукоцилиарного клиренса [18].

Противопоказаниями к применению препарата являются повышенная чувствительность к атропину и схожим соединениям (скополамин, гиосциамин), глаукома, состояние после транссфеноидальной гипопизэктомии, хирургические вмешательства на оболочках мозга в анамнезе, беременность и период грудного вскармливания, атрофический ринит, возраст до 18 лет [17].

В литературе представлено клиническое исследование, проведенное в 2008 г. в Великобритании [19], посвященное эффективности и безопасности ксилометазолина. В исследование были включены 60 пациентов с признаками респираторной инфекции, сопровождающейся выделениями из носа. Пациенты были разделены на 2 группы: основную ($n=29$), где в качестве лечения применялся 0,1% раствор ксилометазолина по 1 впрыскиванию в каждую половину носа 3 раза в день 10 дней, и контрольную ($n=32$), где пациенты получали физиологический раствор (плацебо) в виде спрея с аналогичной схемой применения. При проведении передней риноскопии оценивались местные признаки воспаления СО полости носа, в первую очередь выраженность отека. Пациенты самостоятельно оценивали выраженность симптомов с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Также оценивались длительность эффекта от применения препарата, переносимость и частота возникновения нежелательных эффектов (ощущение сухости в полости носа). Результаты исследования показали, что в основной группе, получавшей ксилометазолин, значительно отличалась величина воздушного потока, проходящего через носовую полость, по сравнению с группой контроля (384,23 и 226,42 см³/с соответственно). Отличались и данные по ВАШ: пациенты основной группы лучше оценивали собственное состояние (20,7 и 31,5 мм по ВАШ соответственно). Выявлялась стабильная продолжительность действия ксилометазолина до 12 ч. Были отмечены нежелательные явления от приема препаратов в обеих группах: у 8 пациентов, получавших ксилометазолин, зафиксированы умеренные нежелательные явления (сухость в носу, чувство жжения). В сравнительной группе число таких пациентов составило 11 и только у одного из них нежелательные явления были расценены как тяжелые [19].

В результате проведенной работы исследователи пришли к выводу, что ксилометазолин является высокоэффективным и хорошо переносимым сосудосуживающим препаратом для местного применения [19].

В другое клиническое исследование были включены 42 пациента с острым синуситом легкого и среднетяжелого

течения. Диагноз верифицировали результатами лучевых исследований (снижение пневматизации верхнечелюстной пазухи или уровень жидкости в ней по данным обзорной рентгенографии или компьютерной томографии околоносовых пазух) и лечебно-диагностическими пункциями верхнечелюстной пазухи. Вазомоторный ринит считался подтвержденным при наличии положительного адреналинового теста в анамнезе. Критериями исключения считали наличие у пациентов индивидуальной гиперчувствительности и/или противопоказаний к применению ксилометазолина: артериальная гипертензия, тахикардия, выраженный атеросклероз, глаукома, атрофический ринит, тиреотоксикоз [20].

Пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю (контрольную) группу были включены 19 пациентов, во 2-ю (опытную) – 23. Всем пациентам назначалась терапия по следующей схеме: в качестве этиотропной терапии пациенты обеих групп получали антибиотик из группы защищенных пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота); в качестве системной патогенетической терапии – блокатор гистаминовых рецепторов. Дополнительно пациенты получали местную топическую терапию: в опытной группе применялся назальный дозированный спрей Отривин Комплекс; в контрольной группе – гипертонический раствор морской воды в форме спрея [20].

У пациентов обеих групп был достигнут положительный эффект, заключающийся в регрессе воспалительных явлений в околоносовых пазухах и купировании симптомов вазомоторного ринита. Субъективное (купирование интоксикационного синдрома) и объективное (смена гнойного отделяемого на слизистое) улучшение в опытной группе наступило на 5–6-й день после начала терапии, тогда как в группе контроля – на 7–8-е сутки. Такая разница в 1–2 сут в реальности выразилась в значительном улучшении субъективных ощущений у пациентов опытной группы. Кроме того, пациенты, применявшие Отривин Комплекс, отметили уменьшение симптомов вазомоторного ринита после купирования ОРС, что позволило отсрочить применение топических глюкокортикостероидов [20].

Эффективность и безопасность лекарственной комбинации ипратропия бромид и ксилометазолина при рините также были проанализированы и продемонстрированы в следующем многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах [21]. В клиническое исследование были включены 786 пациентов с острым ринитом, средний возраст которых составил 30 лет. Больные были разделены на 5 однородных групп, получавших назальный спрей, содержащий соответственно: ксилометазолин 1,0 мг/мл + ипратропия бромид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 0,5 мг/мл + ипратропия бромид 0,6 мг/мл; ксилометазолин 1,0 мг/мл; ипратропия бромид 0,6 мг/мл; и группу плацебо. Лекарственные спреи использовались по 1 впрыскиванию (около 140 мкл) в каждую половину носа 3 раза в сутки в течение 7 дней. Оценка результатов проведенной терапии выполнялась в течение 1-х суток и через 7 дней [21].

В результате исследования было отмечено, что через 24 ч от начала лечения у всех пациентов, получавших ксилометазолин как отдельно, так и в сочетании с ипратропия бромидом, регистрировалось более свободное носовое дыхание по сравнению с носовым дыханием пациентов, использовавших ипратропия бромид в отдельности и плацебо. В то же время пациенты, получавшие ипратропия бромид как отдельно, так и в сочетании с ксилометазолином, отмечали более значимое снижение ринореи по сравнению с пациентами, получавшими ксилометазолин и плацебо. В отношении назальной обструкции в течение 1-х суток лечения комбинированный препарат с более низкой дозой ксилометазолина (0,5 мг/мл) был не менее эффективен, чем комбинация, содержащая ксилометазолин в коли-

честве 1,0 мг/мл. Однако через 7 дней данное превосходство сохранялось только у пациентов, применявших сочетание ипратропия бромид с более высокой дозой ксилометазолина [21].

Важен и правильный выбор формы выпуска препарата: вливание лекарственного средства в полость носа пипеткой снижает эффективность препарата и повышает риск развития системных побочных реакций. По данным риноманометрии дозированный спрей ксилометазолина с помпой значительно более эффективно увеличивает суммарный поток воздуха и уменьшает носовое сопротивление, чем обычный спрей и капли [22]. Вместе с тем исследования показали, что 0,1 и 0,05% растворы ксилометазолина обладают почти равным вазоконстрикторным эффектом [23], в связи с этим начинать лечение следует с более низкой концентрации препарата и только при недостаточном его эффекте переходить на стандартную взрослую форму.

Заключение

Таким образом, ОРС представляет собой мультидисциплинарную патологию, в диагностике и лечении которой принимают участие специалисты амбулаторного звена различного профиля.

Высокая терапевтическая эффективность и благоприятный профиль безопасности позволяют рекомендовать Отривин Комплекс для применения в комплексной терапии ОРС разной этиологии у взрослых. Для предупреждения развития побочных эффектов и тахифилаксии рекомендуется не превышать сроки лечения, а также использовать более низкие концентрации растворов в виде дозированного аэрозоля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193: 3–5.
2. Янов Ю.К. и др. Практические рекомендации по антибактериальной терапии синусита (пособие для врачей). СПб., 2002.
[Yanov Yu.K. et al. Practical recommendations for antibiotic therapy of sinusitis (a manual for doctors). Saint Petersburg, 2002 (in Russian).]
3. European position paper of rhinosinusitis and nasal polyps, 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 1–298.
4. Морозова С.В., Топоркова Л.А. Применение назальных деконгестантов. *Мед. совет.* 2019; 8: 60–5.
[Morozova S.V., Toporkova L.A. Primenenie nazal'nykh dekongestantov. *Med. sovet.* 2019; 8: 60–5 (in Russian).]
5. Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого среднего отита и синусита у взрослых в амбулаторной практике. *РМЖ.* 2014; 21: 1188–91.
[Kriukov A.I., Turovskii A.B. Antibakterial'naya terapiya ostrogo srednego otita i sinusita u vzroslykh v ambulatornoi praktike. *RMZh.* 2014; 21: 1188–91 (in Russian).]
6. Носуля Е.В. Клинические аспекты антибиотикотерапии острого синусита. *Лечащий врач.* 2009; 11: 75–9.
[Nosulia E.V. Klinicheskie aspekty antibiotikoterapii ostrogo sinusita. *Lechashchii vrach.* 2009; 11: 75–9 (in Russian).]
7. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Дедова М.Г. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач.* 2014; 2: 25–30.
[Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A., Dedova M.G. Ispol'zovanie innovatsionnykh form antibiotikov v lechenii vospalitel'nykh zabolevanii okolonosovykh pazukh. *Lechashchii vrach.* 2014; 2: 25–30 (in Russian).]
8. Дайхес Н.А. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. *Методические рекомендации.* М.–СПб., 2014.
[Dayhes N.A. The principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis. *Guidelines.* Moscow–Saint Petersburg, 2014 (in Russian).]
9. Maestre JR, Mateo M, Mendez ML et al. In vitro interference of beta-lactams with biofilm development by prevalent community respiratory tract isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 274–7.
10. Сединкин А.А., Изотова Г.Н., Шадыев Т.Х. Острый синусит. *РМЖ.* 2013; 11: 567–74.

- [Sedinkin A.A., Izotova G.N., Shadyev T.Kh. Ostryi sinusit. RMZh. 2013; 11: 567–74 (in Russian).]
11. Fokkens W, Lund V, Mullol J et al. EPOS 2012. Rhinology 2012; Suppl. 23: 1–298.
 12. Крюков А.И., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Кариук Ю.А. Эффективность консервативной терапии при остром синусите. ПМЖ. 2013; 11: 579–83.
[Kriukov A.I., Turovskii A.B., Izotova G.N., Kariuk Iu.A. Effektivnost' konservativnoi terapii pri ostrom sinusite. RMZh. 2013; 11: 579–83 (in Russian).]
 13. Westerveld GJ, Voss HP, Van der Hee RM et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. Eur Respir J 2000; 16 (3): 437–44.
 14. Лопатин А.С., Варьянская А.В. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов. Рос. ринология. 2015; 4: 50–6.
[Lopatin A.S., Varvianskaia A.V. Topicheskie nazal'nye dekongestanty: sravnitel'naya kharakteristika i obzor pobochnykh effektiv. Ros. rinologiya. 2015; 4: 50–6 (in Russian).]
 15. Lacroix JS. Adrenergic and nonadrenergic mechanisms in sympathetic vascular control of the nasal mucosa. Acta Physiol Scand Suppl 1989; 581: 1–63.
 16. Malm L, Ånggård A. Vasoconstrictors. In: Mygind N, Naclerio R.M., eds. Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. Copenhagen: Munksgaard, 1993; p. 95–100.
 17. Инструкция по применению препарата Отривин комплекс. Регистрационный номер № ЛП-002976.
[Instruktsiia po primeneniiu preparata Otrivin kompleks. Registratsionnyi nomer № LP-002976 (in Russian).]
 18. Карпова Е.П. Возможности топической терапии хронического аденоидита у детей. Тезисы 11 Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2004; с. 663.
[Karpova E.P. Vozmozhnosti topicheskoi terapii khronicheskogo adenoidita u detei. Tezisy 11 Rossiiskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo". Moscow, 2004; p. 663. (in Russian).]
 19. Eccles R et al. The nasal decongestant effect of xylometazoline in the common cold. Am J Rhinol 2008; 22 (5): 495.
 20. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Куликова О.А. Особенности течения острого синусита у больных с хронической вазопатией. Мед. совет. 2016; 17: 68–72.
[Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Kulikova O.A. Osobennosti techeniia ostrogo sinusita u bol'nykh s khronicheskoi vazopatiei. Med. sovet. 2016; 17: 68–72 (in Russian).]
 21. Eccles R, Pedersen A, Regberg D et al. Efficacy and safety of topical combinations of ipratropium and xylometazoline for the treatment of symptoms of runny nose and nasal congestion associated with acute upper respiratory tract infection. Am J Rhinol 2007; 21: 40–5.
 22. Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Лучихин Л.А. Новая лекарственная форма ксилометазолина гидрохлорида. Клиника. 2002; 10–11: 15.
[Pal'chun V.T., Poliakova T.S., Luchikhin L.A. Novaia lekarstvennaia forma ksilometazolina gidrokhlorida. Klinika. 2002; 10–11: 15 (in Russian).]
 23. Castellano F, Mautone G. Decongestant activity of a new formulation of xylometazoline nasal spray: a double-blind, randomized versus placebo and reference drugs controlled, dose-effect study. Drugs Exp Clin Res 2002; 28 (1): 27–35.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Старостина Светлана Викторовна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Селезнева Лилия Валерьевна – ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: lily.selezneva@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5296-0463>

Svetlana V. Starostina – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: starostina_sv@inbox.ru; ORCID: <https://0000-0002-7165-1308>

Liliya V. Selezneva – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: lily.selezneva@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5296-0463>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Адекватная фармакотерапия аллергического ринита

С.В. Морозова✉, Л.А. Кеда

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

✉doctormorozova@mail.ru

Аннотация

По данным на 2016 г., доля людей на территории Европы, страдающих аллергическим ринитом (АР), составляет до 28,5%. Распространенность АР в Российской Федерации – от 10 до 24%, при этом АР входит в тройку самых распространенных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и онкологии. Для АР характерны чихание, зуд в полости носа, заложенность носа и ринорея; для интермиттирующего АР – наличие симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году. Персистирующий АР характеризуется течением симптомов более 4 дней в неделю или дольше 4 нед в год. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степени АР, которые отличаются выраженностью симптомов и влиянием на качество жизни пациента. Аллергия, вызванная грибковыми возбудителями, также носит название «микогенная» и делится на 2 класса: экзогенную, когда грибковый аллерген попадает в организм извне, и эндогенную – при наличии очага грибковой инфекции в организме. Эбастин является оптимальным представителем группы блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов II поколения, обладает высоким профилем безопасности и удобным режимом дозирования. Эффективность эбастина продемонстрирована в ряде клинических исследований и наблюдений.

Ключевые слова: аллергия, аллергический ринит, антигистаминные препараты, эбастин, Эспа-Бастин.

Для цитирования: Морозова С.В., Кеда Л.А. Адекватная фармакотерапия аллергического ринита. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 42–46. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190628

Best Practice

Adequate pharmacotherapy of allergic rhinitis

Svetlana V. Morozova✉, Lina A. Keda

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

✉doctormorozova@mail.ru

Abstract

In 2016, the percent of people in Europe suffering from allergic rhinitis is up to 28.5%. The prevalence of allergic rhinitis in the Russian Federation is from 10 to 24%, while allergic rhinitis is among the three most common diseases, after cardiovascular disease and oncology. Allergic rhinitis is characterized by sneezing, itching in the nasal cavity, nasal congestion and rhinorrhea. Intermittent allergic rhinitis is characterized by symptoms less than 4 days a week or less than 4 weeks a year. Persistent allergic rhinitis is characterized by the course of symptoms more than 4 days a week or longer than 4 weeks a year. There are mild, moderate and severe allergic rhinitis, which differ in the severity of symptoms and influence on the quality of life of the patient. Allergy caused by fungal pathogens is also called mycogenic and is divided into 2 classes: exogenous, when the fungal allergen enters the body from the outside and endogenous in the presence of a focus of fungal infection in the body. Ebastin is the optimal drug of the group of H₁-histamine receptor blockers of the II generation, has a high safety profile and a convenient dosing regimen. The efficacy of ebastin has been demonstrated in a number of clinical studies and observations.

Key words: Allergy, allergic rhinitis, antihistamines, ebastin, Espas-Bastin.

For citation: Morozova S.V., Keda L.A. Adequate pharmacotherapy of allergic rhinitis. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 42–46. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190628

По данным международного согласительного документа Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2016, доля людей на территории Европы, страдающих аллергическим ринитом (АР), составляет до 28,5%. По неофициальным данным, этот показатель составляет до 25% среди детей и до 40% среди взрослого населения [1]. Распространенность АР в Российской Федерации – от 10 до 24% [2]. При этом АР входит в тройку самых распространенных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии и онкологии [3].

АР развивается под действием аллергенов и представляет собой иммуноглобулин (Ig)E-ассоциированную воспалительную реакцию слизистой оболочки полости носа. Для АР характерны следующие обязательные симптомы:

- заложенность носа;
- чихание;
- зуд в полости носа;
- ринорея.

Заложенность носа может косвенно проявляться такими симптомами, как храп, сухость во рту, приоткрытый рот. Чихание обычно многократное, чаще в утреннее время суток. Зуд в полости носа является частым симптомом, можно наблюдать характерный жест пациента – потирание кончика носа ладонью снизу вверх («аллергический салют»), а также поперечную складку на спинке носа, образовавшуюся от частого трения, и участки раздражения кожи в области крыльев носа. Выделения из носа чаще прозрачные, водянистые. При АР наблюдаются ежедневно 2 и более из указанных симптомов, продолжительность их со-

ставляет не менее 1 ч в день. Дополнительно при АР может иметь место кашель, вызванный стеканием слизи по задней стенке глотки, аллергический конъюнктивит, а также аллергический тубоотит, вызванный отеком глоточных устьев слуховых труб и снижением давления в тимпанальных полостях [4].

Классификация АР претерпела изменения в 2001 г., после чего термины «сезонный» и «круглогодичный» ринит изменены на «интермиттирующий» и «персистирующий». Для интермиттирующего АР характерно наличие симптомов менее 4 дней в неделю или менее 4 нед в году. Персистирующий АР характеризуется течением симптомов более 4 дней в неделю или дольше 4 нед в год. В ARIA отдельно выделяется также профессиональный АР, вызванный вредными или аллергенными факторами производства [1–2].

Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степени АР, которые отличаются выраженностью симптомов и влиянием на качество жизни пациента. Так, при легкой степени симптомы АР не нарушают дневную активность пациента и его сон, при среднетяжелой степени АР пациент испытывает неудобства при дневной активности (учеба, работа, спорт), а также имеет нарушения сна. Тяжелая степень характерна выраженным нарушением качества жизни и ночного сна [2].

Этиология АР представлена аллергенами ветроопыляемых растений, клещей домашней пыли и эпидермальными аллергенами (шерсть и слюна домашних животных). АР, вызванный пылью растений, называется также полли-

нозом. Существует несколько периодов цветения растений, которые делятся с апреля по сентябрь: весенний, ранний летний, поздний летний-осенний [2].

Также в возникновении АР большую роль играют грибковые аллергены. Аллергия, вызванная грибковыми возбудителями, также носит название «микогенная» и делится на 2 класса.

1. Экзогенная – отсутствует очаг грибковой инфекции в организме, и аллерген попадает в него извне, к примеру, при нахождении в помещении с наличием плесневых грибов, которые занимают 2-е место по распространенности после клещей домашней пыли. Чаще всего в плохо проветриваемых жилищах распространены виды *Alternaria* spp., *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp., *Curvularia lunata*, *Epicoccum nigrum*, также аллергены могут присутствовать в заплесневелых продуктах, например хлебе, горшках с комнатными цветами, сыре с благородной плесенью, квасе, пиве и т.д.

2. Эндогенная – в организме имеется очаг грибковой инфекции, чаще всего локализующийся в верхних дыхательных путях. Одним из примеров является кандидомикоз полости рта, который может развиваться на фоне длительного приема антибиотиков, ингаляционных глюкокортикостероидов, а также на фоне иммунодефицита. Также эндогенная микогенная аллергия может возникнуть на фоне грибкового поражения околоносовых пазух. Чаще всего грибковое тело в верхнечелюстных пазухах образуется после пломбирования зубов и попадания пломбировочного материала в полость пазухи. На рисунке представлены результаты компьютерной томографии околоносовых пазух, на которой визуализируется образование повышенной плотности в правой верхнечелюстной пазухе (предположительно, пломбировочный материал), окруженное мягкотканым субстратом – грибковым телом или мицетомой. Цинк, входящий в состав пломбы, является благоприятной средой для роста грибов, что приводит к образованию мицетомы. Известны также случаи мицетомы клиновидных пазух. Помимо данных заболеваний микогенная аллергия может быть вызвана онихомикозом, дерматомикозом и др. [5].

Попадая в организм, аллерген расщепляется антигенпрезентирующими клетками до простых пептидов, реакция на которые запускает продукцию лимфокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, а также индукцию синтеза IgE, который оседает на рецепторах тучных клеток слизистых оболочек, В-лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах. При повторном попадании в организм аллерген связывается с IgE, что запускает цепь реакций, результатом которых становится секреция медиаторов, таких как гистамин, простагландины, лейкотриены и др. Под действием данных медиаторов наступает быстрая фаза аллергической реакции: повышаются проницаемость сосудов, отек тканей и увеличивается секреция слизистых желез, сокращается гладкая мускулатура, раздражаются поверхностные нервные окончания. В результате перечисленных реакций возникают следующие симптомы: зуд в полости носа, приступы чиханья, ринорея [2].

При изменении кровотока в микрососудистом русле начинается экспрессия молекул клеток адгезии на поверхности эндотелия сосудов. Ткани инфильтрируются тучными клетками, клетками Лангерганса, эозинофилами, базофилами. После их активации вновь запускается процесс секреции медиаторов, что обеспечивает наступление II, отсроченной фазы аллергической реакции: назальная обструкция, назальная гиперреактивность, потеря обоняния по типу аносмии.

Диагностика АР включает сбор жалоб и анамнеза, в котором обращают на себя внимание наследственная предрасположенность к аллергическим реакциям, а также связь встречи с аллергенами и появлением симптомов.

При передней риноскопии наблюдаются отек слизистой оболочки полости носа, а также неравномерная «пятнистая» окраска – пятна Воячека. Цвет слизистой оболочки может варьировать от бледно-розовой до синюшной. В общих носовых ходах определяется слизистое отделяемое. При задней риноскопии определяются валикообразное утолщение задних отделов соушка, а также отечность задних концов нижних носовых раковин. Дополнительными инструментальными методами диагностики являются: компьютерная томография, эндоскопия полости носа и носоглотки, передняя активная риноманометрия. С помощью данных исследований можно исключить наличие других заболеваний, провести дифференциальную диагностику. Лабораторные методы исследования включают в себя исследование уровня IgE в сыворотке крови, общий анализ крови на предмет выявления эозинофилии, цитологическое исследование назального секрета [1, 2, 4].

При подозрении на АР обязательно назначение консультации аллерголога, чье обследование включает также выявление специфических IgE в крови и кожные скарификационные пробы (prik-тест). При невозможности провести prik-тест (противопоказания к постановке кожных проб или невозможность отмены препаратов, необходимые для достоверного проведения теста) исследуется уровень IgE-специфичных антител в сыворотке крови. Для диагностики локального АР, при котором повышение уровня IgE и эозинофилов в крови отсутствует, проводятся назальные провокационные пробы, а также определение IgE в назальном секрете [4].

В основе лечения АР лежит ограничение или полное исключение контакта с аллергеном. Элиминационно-ирригационная терапия – назальный душ с использованием растворов морской соли, натрия хлорида – позволяет удалить частицы аллергена с поверхности слизистой оболочки полости носа, а также обеспечить подготовку последней к действию местных препаратов. Также коротким курсом возможно применение назальных деконгестантов для уменьшения назальной обструкции [2, 4].

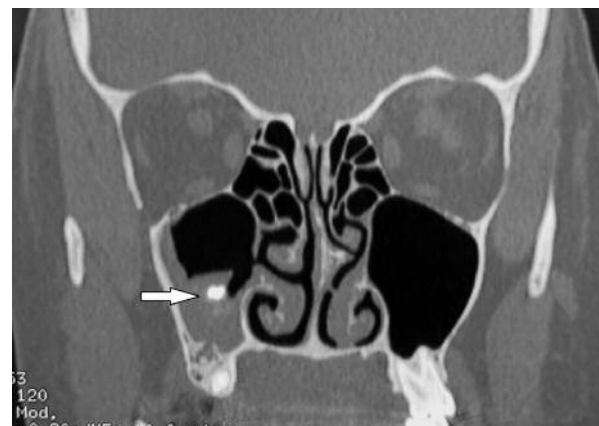
В настоящее время применяется ступенчатая терапия АР, включающая в себя 4 ступени [2, 4]. На 1-й ступени терапии АР предлагается использовать один из препаратов следующих групп: пероральный H₁-блокатор II поколения (эбастин, левоцетиризин, цетиризин, лоратадин), назальный H₁-блокатор (азеластин или левокабастин), интраназальные кромоны (кромогликат), антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст). Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов II поколения в отличие от своих предшественников не обладают седативным и антихолинэргическим эффектами, не вызывают риска тахифилаксии, что делает их применение более предпочтительным. Разница между пероральными и интраназальными препаратами антигистаминовых препаратов заключается в разнице скорости их действия.

При плохом контроле заболевания на 1-й ступени осуществляется переход на 2-ю ступень терапии АР. Рекомендовано применение интраназальных глюкокортикостероидов на выбор: мометазон, беклометазон, флутиказон или будесонид. Интраназальные глюкокортикостероиды эффективно борются с отеком слизистой оболочки и секретолитической активностью, устраняют симптомы аллергического конъюнктивита. В зависимости от формы АР (интермиттирующий, персистирующий) длительность их применения колеблется от 1–2 до 12 мес.

При плохом контроле на 2-й ступени переходят на 3-ю с комбинацией интраназального глюкокортикостероида с пероральным или назальным H₁-блокатором, а также с антилейкотриенами (монтелукаст). Наиболее эффективными являются комбинации флутиказона пропионата с азеластинном и мометазона с азеластинном.

Компьютерная томограмма при грибковом синусите: стрелкой указано инородное тело правой верхнечелюстной пазухи (пломбировочный материал).

Computed tomography in fungal sinusitis: arrow points to the foreign object of right maxillary sinus cavity (dental filling material).



При неэффективности всех перечисленных мероприятий на 4-й ступени терапии используют омализумаб (иммунодепрессант), а также хирургическое лечение, однако оно целесообразно лишь при наличии у пациента сопутствующей патологии полости носа и/или околоносовых пазух (например, полипозного риносинусита).

Патогенетической терапией АР является аллерген-специфическая иммунотерапия, которая заключается во введении в организм человека аллергена в возрастающих дозировках. При этом симптомы АР уменьшаются или полностью исчезают, уменьшается длительность обострения, снижается потребность в медикаментозном лечении [2].

Как видно из сказанного, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов активно применяются на первых 3 ступенях терапии АР. При этом предпочтительнее использовать препараты II поколения из-за лучшей переносимости и меньшего количества побочных явлений. Также к преимуществам H₁-блокаторов II поколения относят возможность 1–2-кратного дозирования по сравнению с 3–4-кратным, невозможность проникновения через гематоэнцефалический барьер, кроме этого, они не оказывают серьезного токсического действия и летальных последствий при передозировке, а также их применение возможно у пациентов детского возраста [6].

Особое место среди блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов II поколения занимает эбастин. Данный препарат занимает одно из первых мест среди препаратов этой группы в федеральных клинических рекомендациях. Эбастин является уникальной молекулой, поскольку для ее создания через атом азота в структуре дифенилпиперидина к пиперидиновому кольцу присоединена длинная алифатическая боковая цепь, что позволило продлить длительность действия препарата (до 72 ч), снизить активность в отношении центральных H₁-гистаминовых рецепторов, а также сделать его безопасным для сердечно-сосудистой системы (не вызывает повышения артериального давления и тахифилаксии) [7].

Эбастин имеет 3 основных фармакологических эффекта [6–8]:

1. Антигистаминный – за счет высокой избирательности к H₁-гистаминовым рецепторам и прочной связи с их подвариантами, что невозможно для других антигистаминных препаратов.
2. Противоаллергический – за счет блокирования высвобождения медиаторов (лейкотриенов, простагландинов), уменьшения активности моноцитов и проникновения эозинофилов и нейтрофилов в слизистую оболочку полости носа.

3. Противовоспалительный – благодаря подавлению высвобождения провоспалительных цитокинов, уменьшения эозинофилии.

Накоплен многолетний опыт применения препарата эбастин в клинической практике. Так, в 2004 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 749 пациентов в возрасте от 12 до 70 лет с симптомами интермиттирующего (сезонного) АР. Больные были поделены на 4 группы по типу терапии: эбастин 10 мг, эбастин 20 мг, лоратадин 10 мг и плацебо. Пациентам надлежало принимать препарат 1 раз в сутки в течение 4 нед и вести дневниковые записи выраженности симптомов АР (заложенность носа, выделения из носа, чиханье и глазные симптомы). В результате исследований выяснилось, что наиболее эффективной оказалась терапия эбестином в дозировке 20 мг, по выраженности и длительности эффекта она превосходила группу, получающую лоратадин 10 мг. Между группами лоратадин 10 мг и эбастин 10 мг не обнаружено существенных отличий, кроме влияния на выраженность выделений из носа, на которую эффективнее действовал эбастин 10 мг. К концу 4-й недели исследования эбастин в дозировке 10 и 20 мг показал существенные положительные различия с плацебо в сравнении с лоратадином 10 мг [9].

Эффективность эбастина в отношении персистирующего АР продемонстрирована в исследовании 1998 г., в которое вошли 317 пациентов в возрасте от 12 до 68 лет. Всех испытуемых поделили на 3 группы: первые 2 группы получали эбастин в дозе 10 и 20 мг соответственно, 3-я – лоратадин в дозе 10 мг на протяжении 4 нед. Динамика симптомов отражалась пациентами в дневниковых записях в виде баллов – выраженность выделений из носа, чиханья, заложенности носа и зуда в носу оценивалась от 0 до 3 баллов. Оценка динамики симптомов включала «круглого-

дичный индекс» (чиханье + зуд в полости носа + ринорея) и «общий носовой индекс» («круглогодичный индекс» + заложенность носа). Результаты показали, что снижение баллов «общего носового индекса» составило 44, 47 и 32% в группах эбастин 10 мг, эбастин 20 мг и лоратадин 10 мг соответственно. Различия были видны с 1-й недели исследования и сохранялись все 4 нед. Не было достоверных различий по выраженности и частоте нежелательных явлений ни в одной из групп [10].

В 2016 г. проводилось исследование эффективности эбастина с участием 80 пациентов с АР. Всем участникам исследования был назначен будесонид интраназально, а также 40 пациентам, составляющим основную группу, дополнительно назначался эбастин перорально. Оценивались уровни ИЛ-4, ИЛ-10 и молекул адгезии VCAM1 до и после лечения. До терапии не обнаружено существенных различий между основной группой и группой контроля. По окончании лечения уровень ИЛ и молекул адгезии был снижен в обеих группах, причем данный уровень в группе, получавшей эбастин, был существенно ниже уровня группы контроля. За время исследования не получено данных о побочных эффектах или непереносимости эбастина [11].

Препарат Эспа-Бастин производства компании «Эспарма ГмбХ» (Германия), действующим веществом которого является эбастин, выпускается в виде таблеток 10 и 20 мг. Наличие 2 возможных дозировок выделяет его из линейки препаратов данной группы и позволяет удобно корректировать терапию для пациентов с тяжелым течением АР. Эспа-Бастин применяется 1 раз в сутки независимо от приемов пищи и начинает действовать через 1 ч после приема. Длительность эффекта от применения препарата Эспа-Бастин составляет 48 и 72 ч по прошествии 5 дней от начала курса. Это делает удобным применение препарата у пациентов с низкой комплаентностью, при

пропуске приема очередной таблетки. Также Эспа-Бастин разрешен к применению с 12 лет [12].

Таким образом, препарат эбастин является оптимальным представителем группы блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов II поколения, обладает высоким профилем безопасности. Удобный режим дозирования и длительность действия позволяют избежать возобновления симптомов при случайном пропуске препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/Reference

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. Brozek et al. J Allergy Clin Immunol 2017; 140 (4): 950–8.
2. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). 2018; с. 8–23. [Klinicheskie rekomendatsii. Allergicheskii rinit. Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI). 2018; p. 8–23 (in Russian).]
3. Морозова С.В. Роль экологии жилого помещения в развитии респираторной аллергии. РМЖ. 2016; 4: 226–30. [Morozova S.V. Rol' ekologii zhilogo pomescheniia v razvitii respiratornoi allergii. RMZh. 2016; 4: 226–30 (in Russian).]
4. Хадзегова А.Б. Аллергический ринит, алгоритмы диагностики и лечения. Прил. к журн. Терапия. 2019; 1–4. [Khadzegova A.B. Allergicheskii rinit, algoritmy diagnostiki i lecheniia. Pril. k zhurn. Terapiia. 2019; 1–4 (in Russian).]
5. Новиков П.Д., Сергеева Е.Л., Новикова Н.Д., Караулов А.В. Грибковая аллергия. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2004; 1: 37–42. [Novikov P.D., Sergeeva E.L., Novikova N.D., Karaulov A.V. Gribkovaia allergiia. Immunopatologia, allergologia, infektoplogiia. 2004; 1: 37–42 (in Russian).]
6. Белан Э.Б., Тибирикова Е.В., Садчикова Т.Л. Эффективность и безопасность применения эбастина при аллергических заболеваниях. Фарматека. Спец. вып. 2018; с. 1–11. [Belan E.B., Tibirkova E.V., Sadchikova T.L. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniia ebastina pri allergicheskikh zabolevaniakh. Farmateka. Spets. vyp. 2018; p. 1–11 (in Russian).]
7. Елисютина О.Г. и др. Опыт клинического применения эбастина в лечении больных хронической крапивницей. Рос. аллергологич. журн. 2016; 4–5: 81–6. [Eliiutina O.G. et al. Opyt klinicheskogo primeneniia ebastina v lechenii bol'nykh khronicheskoi krapivnitsei. Ros. allergologich. zhurn. 2016; 4–5: 81–6 (in Russian).]
8. Campbell A et al. Overview of allergic mechanisms. Ebastine more than an antihistamine effect. Drugs 1996; Suppl. 1: 15–9.
9. Hampel F Jr, Howland W, van Bavel J, Ratner P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of ebastine (20 mg and 10 mg) to loratadine 10 mg once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Invest Allergol Clin Immunol 2004; 14: 56–63.
10. Davies RJ & the European Multicentre Study Group Clin. Drug Investig 1998; 16: 413. <https://doi.org/10.2165/00044011-199816060-00001>
11. Efficacy of ebastine in the treatment of allergic rhinitis. Mei Li. J Hainan Med University 2016; 22 (10): 108–10.
12. Инструкция к применению препарата Эспа-Бастин. №ЛП-003460, 2016-02-16 Esparma GmbH (Германия). [Instruktsiia k primeneniui preparata Espa-Bastin. №ЛП-003460, 2016-02-16 Esparma GmbH (Germaniia) (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Кеда Лина Алексеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5534-8464>

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Lina A. Keda – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5534-8464>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Применение высокотехнологичных методов в хирургическом лечении пациентов с хроническим ринитом

В.М. Свистушкин[✉], Э.В. Синьков, Е.С. Щенникова, В.П. Соболев, О.Ю. Карпова

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

Хирургическое лечение пациентов с хроническим ринитом является актуальной проблемой современной оториноларингологии ввиду распространенности данной патологии. Клинические проявления ринита значительно ухудшают качество жизни больных, способствуют развитию патологии нижних отделов дыхательных путей и других систем организма. В данной статье приведены обзор высокотехнологичных методов хирургического лечения пациентов с хроническими ринитами, преимущества и недостатки каждого из них.

Ключевые слова: хронический ринит, нижние носовые раковины, лазерная хирургия, радиоволновая хирургия.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Щенникова Е.С. и др. Применение высокотехнологичных методов в хирургическом лечении пациентов с хроническим ринитом. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 47–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190638

Review

The use of high-technology methods in surgical treatment of patients with chronic rhinitis

Valerii M. Svistushkin[✉], Eduard V. Sin'kov, Ekaterina S. Shchennikova, Vasily P. Sobolev, Olga Iu. Karpova

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Surgical treatment of patients presented with chronic rhinitis is a current problem in otorhinolaryngology due to its high prevalence. Nasal symptoms worsen quality of life considerably and contribute to development of airway pathology. The present paper provides the review of high-energy surgical techniques for treatment of patients with chronic rhinitis along with advantages and disadvantages of every technique.

Key words: chronic rhinitis, inferior turbinate, laser surgery, radiofrequency surgery.

For citation: Svistushkin V.M., Sin'kov E.V., Shchennikova E.S. et al. The use of high-technology methods in surgical treatment of patients with chronic rhinitis. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 47–49. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190638

Ринит является одним из самых распространенных заболеваний, предполагают, что в мире около 600 млн человек имеют данное заболевание. Хроническим ринитом (ХР) страдают около 20% популяции [1].

ХР снижают качество жизни и ухудшают психоэмоциональное состояние пациентов в зависимости от степени выраженности назальной обструкции, снижения обоняния, ринореи, головной боли, состояния хронической гипоксии и развития лекарственной зависимости от деконгестантов [2, 3]. Для установления диагноза ХР должны присутствовать два симптома в течение как минимум 1 ч в день и в течение 12 нед в год [4]. Симптомы ринита могут значительно ухудшать качество жизни пациентов, способствовать развитию патологии нижних отделов дыхательных путей и, возможно, оказывать отрицательное влияние на функции многих систем организма [1, 5, 6].

При неэффективности консервативного лечения или в случае значительно выраженного затруднения носового дыхания вследствие гипертрофии нижних носовых раковин необходимо прибегать к хирургическому лечению.

Для хирургического лечения пациентов с ХР в недавнем прошлом использовали гальванокаустик, криодеструкцию, ультразвуковую дезинтеграцию. Но наиболее высокой эффективностью обладают операции с применением высокотехнологичных методов, таких как радиочастотное воздействие, аргонплазменная дезинтеграция, лазерная деструкция. У каждого из способов существуют свои преимущества и недостатки, что и определяет возможность выбора той или иной методики.

Метод гальванокаустики получил широкое распространение при лечении различных форм гипертрофического ринита, так как, по данным литературы, является практически

бескровным [7]. Но позже в исследованиях показано, что образующийся при гальванокаустике термический ожог слизистой оболочки носовых раковин и перегородки носа может приводить к формированию рубцовых синехий в полости носа и замедлению мукоцилиарного клиренса [8].

В некоторых исследованиях продемонстрирована эффективность криодеструкции на нижние носовые раковины при ХР, заключающаяся в улучшении носового дыхания и устранении ринореи [9, 10]. Однако другими авторами показана значительная травматичность метода для слизистой оболочки полости носа, также после него дольше восстанавливался мукоцилиарный клиренс [8, 11]. При этом отмечается недолгосрочный эффект, проявляющийся в непродолжительной ремиссии [9].

В работе М.К. Икромова и соавт. ультразвуковая дезинтеграция нижних носовых раковин при гипертрофическом рините зарекомендовала себя эффективной [12]. При этом в исследовании З.Б. Банхасовой отмечено, что при всех формах ХР ультразвуковая дезинтеграция в меньшей степени, чем лазерное воздействие и подслизистая вазотомия, влияет на респираторную функцию полости носа и обеспечивает менее продолжительную длительность эффекта. Кроме этого, отмечены отрицательные моменты данной технологии, к которым относятся частота кровотечений во время операции, необходимость использования тампонады, пребывание в стационаре в первые дни после операции, выраженные реактивные явления после операции [13]. В работе И.В. Кошель во время проведения анализа гистологических изменений при ультразвуковой дезинтеграции были выражены дистрофические изменения с некрозом и дисквамацией эпителия. Надо отметить, что также поражалась базальная мембрана [14].

В основе радиочастотного воздействия лежит преобразование энергии электромагнитной волны высокой частоты (3,8–4,0 МГц) в тепловую, в зоне контакта с электродом происходит нагрев и вскипание клеточной жидкости, разрыв клеточной мембраны и денатурация белка. Изменения возникают только в точке контакта, разрушению подвергаются слои биоткани, на которые непосредственно направлена радиоволна. Окружающие ткани остаются интактными [15, 16].

В исследовании И.В. Кошель проводился сравнительный анализ гистологических изменений, сопровождающих четыре разных метода физического воздействия на раковины. Так, при ультразвуковой дезинтеграции были выражены дистрофические изменения с некрозом и дисквамацией эпителия. Надо отметить, что также поражалась базальная мембрана. При гальванокаустике наряду с десквамацией эпителия и очагами некроза имеются участки неповрежденного эпителия с сохраненной базальной мембраной. При коблации на значительном протяжении сохраняются базальный слой эпителия и базальная мембрана. При воздействии радиочастотным аппаратом на фоне сохранения целостности базальной мембраны определялись умеренно выраженные дистрофические изменения в эпителии [14].

Основным принципом действия аргонплазменной коагуляции является термическое воздействие тока высокой частоты, который подается на ткань с помощью потока ионизированной аргоновой плазмы. Аппарат включает источник газа аргона и источник тока высокой частоты. Конструкция зонда-аппликатора включает канал подачи аргона и смонтированный высокочастотный электрод. При определенном уровне высокочастотного напряжения и достаточно малом расстоянии от тканей в потоке аргона образуется электропроводящая плазма. При этом между зондом-аппликатором и тканью начинает протекать высокочастотный ток, который вызывает коагуляцию тканей за счет их нагрева. Максимальная глубина коагуляции составляет 3 мм. Направление струи аргоновой плазмы не ограничено только одной плоскостью. Отсутствие дыма улучшает обзор операционного поля.

Аргонплазменная коагуляция является бескровным методом за счет того, что имеется «сродство» аргоновой плазмы к крови, так как в соответствии с физическими условиями процесса струя плазмы автоматически направляется от коагулированных (высокоомных) участков к кровотокающим или еще недостаточным коагулированным (низкоомным) тканевым зонам в пределах диапазона аппликации, благодаря чему достигается равномерная автоматически ограничиваемая коагуляция по глубине и плоскости. Работа возможна как в контактном, так и бесконтактном режиме [17].

В исследовании Э.Ю. Казаковой и соавт. показано, что применение плазмодеструкции в полости носа у пациентов с ХР полностью сохраняет мерцательный эпителий и является более эффективным по сравнению с CO₂-лазером и ультразвуковой дезинтеграцией [17].

О применении хирургических лазеров для уменьшения объема носовых раковин первыми сообщили Н. Lenz и соавт. в 1977 г. В литературе описано применение различных длин волн для лечения ХР: CO₂, аргоновый, Ho:YAG, KTP, полупроводниковый, эрбиевый на стекле, Nd:YAG лазеры [18, 19]. При этом в некоторых исследованиях показано, что клинические результаты не зависят от длины волны используемого лазера [20, 21]. Эффект при воздействии лазерным излучением основан на преобразовании значительной части световой энергии в тепловую, в связи с чем резко повышается температура в небольшом объеме ткани и возможно провести ее разрез, коагуляцию или испарение. Особенностью действия лазерного луча являются четкая граница между облученными и интактными тканями, практически полное отсутствие переходных зон. В процессе регенерации ран после лазерного воздействия не отмечается значительной экссудации и инфильтрации, доста-

точно быстро наступают пролиферация и регенерация тканей. Также вмешательства являются малоинвазивными, с выраженным гемостатическим эффектом [22, 23]. При ХР возможно выполнение нескольких вариантов лазерной деструкции (ткани нижней носовой раковины): поверхностная дистанционная, поверхностная контактная, подслизистая деструкция. Оценка клинической эффективности различных способов воздействия показала, что подслизистая деструкция остается наиболее оптимальной [24, 25].

Э.Ю. Казакова и соавт. в своей работе показали, что ширина коагуляционного некроза слизистой оболочки нижней носовой раковины наименьшая при лазерной деструкции по сравнению с плазмодеструкцией и ультразвуковой дезинтеграцией. При этом глубина некроза практически одинакова при плазмодеструкции (1600 мкм) и лазеродеструкции (1418 мкм), что практически в 2 раза меньше, чем при ультразвуковой дезинтеграции. Однако в этой же работе показано, что CO₂-лазерная деструкция нижних носовых раковин полностью разрушает мерцательный эпителий в месте воздействия [17].

П.А. Тимошенко и соавт. описали в своей работе возможное осложнение при лазерном воздействии, в частности неодимовым лазером, который они использовали во время проведения исследования. В двух случаях возникла секвестрация нижней носовой раковины, которую они объяснили чрезмерной лазерной коагуляцией заднего конца нижней носовой раковины [26].

Особенностями волоконного на эрбий-активированном стекле лазера с длиной волны 1,56 мкм является хорошее поглощение водой, а следовательно, водонасыщенными тканями. Глубина проникновения в биоткани около 1,5 мм. Также лазер обладает выраженным коагулирующим эффектом для сосудов диаметром до 1,0 мм и оптимальной средней выходной мощностью. Вместе с возможностью доставки излучения к точке воздействия гибкими световодами все это обеспечивает широкие возможности использования излучения данного лазера в оториноларингологии [27].

В работе З.Б. Банхаевой хирургическое лечение по поводу ХР проводилось 243 пациентам. Из них 110 выполнена лазерная коагуляция, 47 – ультразвуковая дезинтеграция, 86 – подслизистая вазотомия. Автор отметила, что после воздействия лазерного излучения не проводилась тампонада полости носа, реактивные явления были минимальными и сохранялись в течение 3–10 дней, ежедневный туалет полости носа не проводился. Таким образом, по результатам данного исследования лазерное излучение рекомендуется как наиболее оптимальный способ лечения [13].

И.В. Лесков и соавт. также в своей работе использовали излучение эрбиевого лазера в стекле (длина волны 1,54 мкм) при лечении вазомоторного ринита. По данным авторов, клинический эффект проявлялся сразу, и отмечался стойкий положительный эффект после операции [28].

А.А. Блоцкий и соавт. провели сравнительный анализ лазерной (длина волны 0,81 мкм), радиоволновой и подслизистой вазотомии 120 пациентам с ХР, определили, что к 7–10-му дню наблюдалась значительная положительная динамика у пациентов, которым лечение проводилось лазерным и радиочастотным излучением. Через полгода после терапии показатели передней активной риноманометрии во всех 3 группах приблизились к нормальным показателям. Этими же авторами проведена сравнительная оценка эффективности метода лазерной деструкции на группе пациентов как с нейровегетативной формой хронического вазомоторного ринита, так и с аллергическим ринитом. Эффективность метода лечения через 1 мес после операции была более чем у 92% пациентов [29].

В работе И.В. Кошель сравнивались 4 физических метода хирургического лечения ХР, одним из которых была радиочастотная технология. В соответствии с разработанными критериями оценки эффективности лечения в группе

пациентов, которым проводилось радиочастотное воздействие на нижние носовые раковины, достигнут один из лучших клинических результатов. При этом по результатам клинко-морфологического исследования метод радиочастотной хирургии показал себя наиболее органосохраняющим наряду с холодно-плазменной абляцией [14].

Еще в 1999 г. S. Elwany и соавт. при электронной микроскопии слизистой оболочки нижних носовых раковин через 1 год после радиочастотного воздействия выявили стойкий фиброз стромы и отсутствие изменений эпителия, т.е. отмечались стойкий эффект сокращения объема носовых раковин у пациентов и улучшение носового дыхания [30]. Е. Jaatun и соавт., проводя радиочастотную вазотомию у 151 пациента, отметили ее простоту и малую стоимость наравне с длительным положительным эффектом [31].

Таким образом, по данным литературы, существует множество вариантов хирургического лечения пациентов с ХР. На основании этого можно сделать выводы, что не разработаны оптимальные методики хирургического лечения пациентов с ХР, при котором максимально сохраняются функции слизистой оболочки полости носа, что влияет на более быстрое восстановление и меньшее количество интра- и послеоперационных осложнений в виде кровотечений, образования синехий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Bousquet J, Van Cauwenberge, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Pt 2): 147–334.
- Caffier P, Frieler K, Scherer R. Rhinitis medicamentosa: therapeutic effect of diode laser inferior turbinate reduction on nasal obstruction and decongestion. *Am J Rhinol* 2008; 22 (4): 433–42.
- Гарашченко Т.И., Андрианов О.А. Эндоскопическая лазерная хирургия в лечении нейровегетативного и аллергического ринита. *Рос. ринология*. 2002; 2: 173–6. [Garashchenko T.I., Andrianov O.A. Endoskopicheskaya lazernaya khirurgiya v lechenii neurovegetativnogo i allergicheskogo rinita. *Ros. rinologiya*. 2002; 2: 173–6 (in Russian).]
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (Suppl. 86): 8–160.
- Dykewicz MS. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111 (Suppl. 2): 520–9.
- Thompson AK, Juniper E, Meltzer EO. Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85 (5): 338–47.
- Tovar SV, Delgadillo VH. Cauterization of cornets inferior e immunoterapia como tratamiento en pacientes con rinitis alergica. *Rev Alerg Mex* 1997; 44 (2): 39–41.
- Пискунов С.З. О хирургическом воздействии на сосуды слизистой оболочки носовых раковин (к 10-летию операции «подслизистая вазотомия»). *Вестн. оториноларингологии*. 1999; 2: 19–22. [Piskunov S.Z. O khirurgicheskomo vozdeystvii na sosudy slizistoi obolochki nosovykh rakovin (k 10-letiiu operatsii "podslyzistaia vazotomiya"). *Vestn. otorinolaringologii*. 1999; 2: 19–22 (in Russian).]
- Rakover Y, Rosen G. A comparison of partial inferior turbinectomy and cryosurgery for hypertrophic inferior turbinates. *Laryngol Otol* 1996; 110 (8): 732–5.
- Hartley C, Willat DJ. Cryotherapy in the treatment in chronic nasal obstruction: indications in adults. *Laryngol Otol* 1995; 109 (8): 729–32.
- Богданов К.Г., Полужкин Т.П. Сравнительная оценка различных методов хирургического лечения хронического гипертрофического ринита. *Ж. ушных, носовых и горловых хвороб*. 2003; 5: 4–5. [Bogdanov K.G., Polushkin T.P. Sravnitel'naia otsenka razlichnykh metodov khirurgicheskogo lechenia khronicheskogo gipertroficheskogo rinita. *Zh. vushnikh, nosovykh i gorlovykh khvorob*. 2003; 5: 4–5 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Синьков Эдуард Викторович – доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>

Щенникова Екатерина Сергеевна – врач-оториноларинголог Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>

Соболев Василий Петрович – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Карпова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8569-6590>

- Икромов М.К., Гуломов З.С. О комплексном лечении гипертрофического ринита. *Рос. оториноларингология*. 2008; 2: 41–3. [Ikromov M.K., Gulomov Z.S. O kompleksnom lechenii gipertroficheskogo rinita. *Ros. otorinolaringologiya*. 2008; 2: 41–3 (in Russian).]
- Банхаева З.Б. Анализ эффективности различных способов хирургического вмешательства у больных хроническими ринитами. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010; с. 25. [Bankhaeva Z.B. Analiz effektivnosti razlichnykh sposobov khirurgicheskogo vmeshatel'stva u bol'nykh khronicheskimi rinitami. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow*, 2010; p. 25 (in Russian).]
- Кошель И.В. Сравнительная оценка физических методов лечения хронического гипертрофического ринита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. [Koshel' I.V. Sravnitel'naia otsenka fizicheskikh metodov lechenia khronicheskogo gipertroficheskogo rinita. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg*, 2009 (in Russian).]
- Погосов В.С., Гунчиков М.В., Лейзерман М.Г. М., 1998. [Pogosov V.S., Gunchikov M.V., Leizerman M.G. *Moscow*, 1998 (in Russian).]
- Титова Л.А., Николаев М.П. Радиоволновая биполярная субмукозная коагуляция нижних носовых раковин при гипертрофическом рините после подслизистой резекции перегородки носа. *Вестн. оториноларингологии*. 2001; 2: 42–3. [Titova L.A., Nikolaev M.P. Radiovolnovaya bipolyarnaya submukoznaia koagulyatsiya nizhnikh nosovykh rakovin pri gipertroficheskomo rinite posle podslyzistoi rezeksii peregorodki nosa. *Vestn. otorinolaringologii*. 2001; 2: 42–3 (in Russian).]
- Казакова Э.Ю. и др. Физиологические аспекты современных хирургических методов лечения вазомоторного ринита. *Рос. оториноларингология*. 2008; 1: 3. [Kazakova E.Yu. et al. Fiziologicheskie aspekty sovremennykh khirurgicheskikh metodov lechenia vazomotor-nogo rinita. *Ros. otorinolaringologiya*. 2008; 1: 3 (in Russian).]
- Lenz H, Eichler J. Endonasal surgical technic with the argon laser. *Laryngol Rhinol Otol* (Stuttg) 1984; 63 (10): 534–40.
- Tsai YL, Chang CC, Lee HS. Outcome survey of therapy with diode laser in patients with allergic rhinitis. *J Otolaryngol* 2005; 34 (1): 38–40.
- Sroka R, Janda P, Killian T. Comparison of long term results after Ho: YAG and diode laser treatment of hyperplastic inferior nasal turbinates. *Lasers Surg Med* 2007; 39 (4): 324–31.
- Наседкин А.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения различных видов лазерных излучений в оториноларингологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. [Nasedkin A.N. Eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie primeneniia razlichnykh vidov lazernykh izlucheni-i v otorinolaringologii. *Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow*, 2000 (in Russian).]
- Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. Лазеры в оториноларингологии. М.: Техника, 2000. [Nasedkin A.N., Zenger V.G. *Lasers in otorinolaryngology*. Moscow: Tekhnika, 2000 (in Russian).]
- Неворотин А.И. Введение в лазерную хирургию. Учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2000. [Nevorotin A.I. *Introduction to laser surgery*. Tutorial. Saint Petersburg: SpetsLit, 2000 (in Russian).]
- Гарашченко Т.И., Богомилский М.Р., Минаев В.П. Лечение ЛОР-заболеваний с использованием лазерных скальпелей. Тверь: Губернская медицина, 2001. [Garashchenko T.I., Bogomil'skii M.R., Minaev V.P. *Treatment of ENT diseases using laser scalpels*. Tver: Gubernskaya meditsina, 2001 (in Russian).]
- Chapman R. *Lasers in surgery and medicine*. 1998; 22: 171.
- Тимошенко П.А., Дарвиш М.С., Родин В.В. Осложнения лазерной хирургии в лечении хронического вазомоторного ринита. *Вестн. оториноларингологии*. 2013; 1: 88–9. [Timoshenko P.A., Darvish M.S., Rodin V.V. Oslozhneniya lazerno-i khirurgii v lechenii khronicheskogo vazomotor-nogo rinita. *Vestn. otorinolaringologii*. 2013; 1: 88–9 (in Russian).]
- Никифорова Г.Н. Современные высокотехнологические лазерные технологии при лечении больных с заболеваниями носа и уха (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. [Nikiforova G.N. Sovremennye vysokotekhnologicheskie lazernye tekhnologii pri lechenii bol'nykh s zabolevaniyami nosa i uha (eksperimental'no-klinicheskoe issledovanie): *Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow*, 2007 (in Russian).]
- Лесков И.В., Наседкин А.Н., Зенгер В.Г. и др. Применение лазерной хирургической установки «Глассер» в оториноларингологии. *Вестн. оториноларингологии*. 2000; 2: 28–30. [Leskov I.V., Nasedkin A.N., Zenger V.G. et al. *Primenenie lazerno-i khirurgicheskoi ustanovki "Glasser" v otorinolaringologii*. *Vestn. otorinolaringologii*. 2000; 2: 28–30 (in Russian).]
- Блоцкий П.А. Применение стационарозамещающих технологий в амбулаторной малоинвазивной хирургии полости носа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2014. [Blotskii P.A. *Primenenie statsionarozameshchayushchikh tekhnologii v ambulatornoi maloinvazivnoi khirurgii polosti nosa*. *Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg*, 2014 (in Russian).]
- Elwany S, Gaimaee R, Fattah HA. Radiofrequency bipolar submucosal diathermy of the inferior turbinates. *Am J Rhinol* 1999; 13 (2): 145–50.
- Jaatun EAA, Laurent C. Radio-wave therapy of inferior turbinates for treatment of intractable vasomotor rhinitis – a clinical study of the subjective long-term outcome. *Clin Med Diagn* 2012; 2 (1): 1–5.

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Eduard V. Sin'kov – Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>

Ekaterina S. Shchennikova – otolaryngologist, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4755-0205>

Vasily P. Sobolev – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7372-3299>

Olga Iu. Karpova – D. Sci. (Med.), Prof. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8569-6590>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух

С.А. Карпищенко^{1,2}, Е.В. Болознева²

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

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

✉ karpishchenkos@mail.ru

Аннотация

В статье представлен литературный обзор проблемы воспалительных заболеваний околоносовых пазух. Подробно рассмотрены различные формы синуситов, их диагностические критерии, алгоритм лечебной тактики. Разные формы воспалительных заболеваний параназальных синусов имеют различную этиологию и патофизиологический механизм, но при этом основы лекарственной терапии практически полностью совпадают. При риногенном и одонтогенном риносинуситах назначение системной антибактериальной терапии всегда оправдано и не вызывает сомнений. При посттравматических изменениях околоносовых пазух иногда не назначают антимикробные препараты. Травма слизистой оболочки носа приводит к грубому резкому нарушению микробиоты носовой полости, тем самым значительно повышает риск инфицирования и развития гнойно-септических осложнений. Назначение адекватной системной антибактериальной терапии положительно влияет на исход текущего воспалительного процесса. Своевременно назначенные антимикробные препараты в разумных требуемых дозировках позволяют предотвратить риски внутричерепных и орбитальных осложнений при острых и обострениях хронических синуситов, фурункулах носа. С целью профилактики развития осложнений в раннем послеоперационном периоде пациентам также назначаются антибиотики. Препаратами группы выбора являются полусинтетические пенициллины или цефалоспорины. В практике оториноларингологического стационара хорошо зарекомендовала себя комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой.

Ключевые слова: острый синусит, хронический синусит, антибактериальная терапия, амоксициллин/клавулановая кислота.

Для цитирования: Карпищенко С.А., Болознева Е.В. Актуальная антибактериальная терапия при воспалительных заболеваниях носа и околоносовых пазух. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190678

Clinical Case

Actual antibacterial therapy for inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses

Sergei A. Karpishchenko^{1,2}, Elizaveta V. Bolozneva²

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

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

✉ karpishchenkos@mail.ru

Abstract

The article presents a literature review of the problem in paranasal sinuses inflammatory diseases. Various forms of sinusitis, their diagnostic criteria, management algorithm are considered in detail. Different forms of inflammatory diseases of paranasal sinuses have different etiology and pathophysiology, but the basics of drug therapy are almost identical. The appointment of systemic antibacterial therapy is always justified and is not in doubt due to rhinogenic and to odontogenic rhinosinusitis. Antimicrobials are sometimes not prescribed in posttraumatic changes in the paranasal sinuses. Trauma of the nasal mucosa leads to a rough sharp violation of the microbiota of the nasal cavity, thereby significantly increasing the risk of infection and the development of purulent complications. Appointment of adequate systemic antibiotic therapy has a positive effect on the outcome of the current inflammatory process. Timely prescribed antimicrobials in reasonable required dosages can prevent the risks of intracranial and orbital complications in acute and exacerbations of chronic sinusitis, nasal furuncle. In order to prevent the development of complications in the early postoperative period, patients are also prescribed antibiotics. Drugs of choice are penicillins or cephalosporins. In practice, the combination of amoxicillin with clavulanic acid proved to be good in the practice of ENT hospital.

Key words: acute sinusitis, chronic sinusitis, antibacterial therapy, amoxicillin/clavulanic acid.

For citation: Karpishchenko S.A., Bolozneva E.V. Actual antibacterial therapy for inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 50–56. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190678

Воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух имеют тенденцию к существенному росту. По данным отечественных и зарубежных авторов, патологические изменения ринологических структур являются лидерами среди всех воспалительных заболеваний ЛОР-органов [1, 2]. С каждым годом заболеваемость острыми риносинуситами и формирование хронического очага инфекции в пазухах растут на 1,5–2%. В оториноларингологических стационарах преобладающее число пациентов находятся именно с воспалительными заболеваниями параназальных синусов и осложнениями, вызванными последними [3]. Также стоит отметить, что в звене амбулаторной помощи больные с ринологическими диагнозами занимают одну из лидирующих позиций. Большинству пациентов проводится адекватная комплексная терапия, включающая полноценный подход к купированию всех звеньев сформировавшегося патологического процесса. Главными критериями эффективности проводимого лечения являются купирование клинических

симптомов, восстановление пневматизации пораженных пазух, отсутствие визуальных проявлений заболевания при стандартном осмотре.

Итак, синуситом называют воспаление слизистой оболочки и подслизистого слоя верхнечелюстной, лобной, клиновидной пазух и ячеек решетчатого лабиринта, в некоторых случаях распространяющееся на надкостницу и при возникновении определенных сочетанных патологических процессов вовлекающее надкостницу. Острый синусит обычно имеет временной промежуток до 3 нед. Период заболевания от 3 нед до 3 мес называют подострым. Хронический воспалительный процесс в пазухах формируется в течение более 3 мес или при рецидивирующем течении заболевания [4].

Стоит упомянуть, что в последнее время широкое применение получил термин «риносинусит» [5]. Воспалительный процесс в околоносовых пазухах формируется вследствие попадания инфекционного агента (бактерии, вирусы,

грибковая флора) на слизистую оболочку носовой полости. Другими формами синуситов являются травматический, одонтогенный, экссудативный. Травматический синусит, как правило, возникает из-за переломов костно-хрящевых структур перегородки носа, стенок околоносовых пазух, разрывов слизистой оболочки, повреждения сосудов. Такие состояния возникают вследствие ударов лицевого скелета черепа, пулевых ранений, падения, столкновения. Одонтогенный синусит развивается при наличии у пациента гнойно-воспалительных стоматогенных процессов. Часто кистогранулема, прикорневое и корневое воспаление зуба, несвоевременное лечение пульпитов приводят к скоплению гнойного экссудата в верхнечелюстной пазухе. Процесс может довольно быстро контактным путем распространиться на этмоидальный и лобный синусы, приводя к формированию острого гемисинусита. Лечение такого пациента должно выполняться двумя специалистами – оториноларингологом и челюстно-лицевым хирургом и заключаться в адекватной достаточной санации очага инфекции доступными консервативными и хирургическими способами лечения. Экссудативный процесс формируется часто у пациентов, находящихся в вынужденном положении (реанимационных больных, пациентов хосписа и т.д.). Также экссудат может быть вызван обструкцией естественного соустья синуса каким-либо новообразованием либо при наличии последнего в соседней анатомической структуре: опухоль челюсти, орбиты, крылонебной ямки. Довольно часто опухоли собственно синусов вызывают рецидивирующие воспалительные процессы в пазухах. Курсы консервативной терапии (антибактериальная терапия, местная ирригационная терапия, деконгестанты), пункционное лечение приносят слабopоложительный нестойкий эффект. Такой пациент нуждается в обязательном назначении компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух. КТ позволяет верифицировать наличие или отсутствие патологического образования в просвете пазухи либо его расположение вблизи естественного соустья [6]. Эта форма синусита требует хирургического лечения. Оперативная тактика должна заключаться в полном удалении обнаруженной доброкачественной или злокачественной опухоли и формировании стойкого соустья в нижнем носовом ходе.

Развитие классического инфекционного воспаления слизистой оболочки придаточных пазух носа, как правило, начинается с попадания на нее патологического субстрата. Структура нормальной слизистой оболочки представлена мерцательным эпителием, который, в свою очередь, состоит из четырех видов клеток. Основными клетками являются реснитчатые клетки с постоянно двигающимися на их верхушке ресничками. При сокращении последних слизь, вырабатываемая следующим типом клеток мерцательного эпителия (бокаловидные клетки), продвигается в просвет носоглотки вместе с оседающими в ней чужеродными частицами. Между цилиарными клетками располагаются безреснитчатые клетки, имеющие на своей поверхности много маленьких микроворсинок, которые являются вспомогательным аппаратом движения и регуляции выработки назальной слизи. Таким образом, осуществляется защитная функция носовой полости. Бокаловидные клетки представляют собой по сути одноклеточные железы. Основной их функцией является продукция муцина. В основании слизистой оболочки расположены базальные клетки, которые не контактируют с просветом носовой полости [7]. Стоит упомянуть о предрасполагающих к развитию воспаления в пазухах обстоятельствах. К общим можно отнести экологию, тяжелые условия труда, преобладающую пониженную температуру окружающей среды (регионы с преимущественно холодным климатом). К местным факторам относятся анатомические особенности человека, такие как искривленные хрящевые и костные участки носовой перегородки, буллезные носовые ра-

ковины, гипертрофированные нижние носовые раковины, наличие аденоидных вегетаций. Часто сопутствующие ринологические проблемы у этих пациентов – аллергическая и вазомоторная форма хронического ринита, полипозные изменения слизистой оболочки [8].

Обычно первичным субстратом, запускающим механизм воспалительной реакции, являются частички вируса. При снижении иммунного статуса организма они проникают внутрь цилиарных клеток, вызывая гибель последних. Таким образом, прекращается движение слизи в сторону носоглотки, она накапливается в большом количестве на поверхности эпителия. В очаг воспаления в подслизистый слой мигрируют лимфоциты, выделяют цитокины, вызывая формирование отека слизистой оболочки. Вирусные инфекции подавляют активность Т-лимфоцитов и макрофагов, тем самым стимулируют клеточную иммуносупрессию и могут приводить к формированию хронического воспалительного процесса. На скапливающийся на поверхности слизистой оболочки муцин оседают бактериальные агенты (пневмококк, моракселла, золотистый стафилококк и т.д.), где они активно размножаются. Далее в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы, которые начинают активно атаковать чужеродные частицы, макроскопически вызывая еще больший отек и гиперемия слизистой оболочки. Такая реакция слизистой оболочки в области соустьев околоносовых пазух вызовет быстрый блок этого отверстия, что впоследствии при неправильном лечении может привести к развитию осложнений или переходу острого воспаления в хроническую форму [9, 10].

Клиническая картина острого синусита, к сожалению, не всегда является типичной. Этому способствует несколько факторов, таких как применение пациентом до посещения врача топических стероидов, неприменение деконгестантов, нерациональное применение антисептических и антибактериальных растворов для орошения носовой полости, самостоятельное назначение антибактериальных препаратов (либо в неправильной дозировке, либо не предназначенных для лечения инфекций верхних дыхательных путей). Также специфичность развития воспалительных изменений в околоносовых пазухах в настоящее время может приводить к формированию смазанной или нетипичной клинической картины. К типичным клиническим проявлениям заболевания относятся: заложенность носа, затруднение носового дыхания, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа, стекание слизистых или слизисто-гнойных выделений по задней стенке глотки, головная боль, чувство давления/распирания в проекции лицевого скелета черепа. В зависимости от локализации патологического контента в той или иной пазухе пациент может предъявлять жалобы, связанные с вовлечением в процесс окружающих анатомических областей, органов. Так, при воспалении верхнечелюстной пазухи может быть давление на корни зубов и, как следствие, болевые ощущения в них и в проекции дна максиллярного синуса. При поражении гайморовой пазухи могут определяться отек и гиперемия параорбитальных мягких тканей, отек и гиперемия мягких тканей в проекции передней стенки пазухи. Особенности воспалительных изменений в решетчатом лабиринте проявляются орбитальными реакциями, особенно в детском возрасте. Это связано с локализацией этмоидального синуса, его латеральная стенка является медиальной стенкой костной орбиты. Воспаление лобной пазухи также сопровождается схожими наружными симптомами, только с расположением отека и гиперемии кожи и подлежащих мягких тканей в области лба. Клиновидная пазуха располагается практически в центре головы, за счет этого особенным симптомом ее воспаления является выраженная головная боль. Пациенты так и описывают ее – как точку боли в центре черепной коробки [1, 5].

При визуальном осмотре можно отметить асимметрию лица за счет отека и гиперемии кожных покровов и мягкотканых подлежащих структур. Также необходимо проинвестировать пальпацию и перкуссии в проекции передних стенок верхнечелюстных и лобных пазух, пропальпировать точки выхода первой и второй веточек тройничного нерва. Не стоит забывать, что болевой синдром в этих точках может быть связан с разным механизмом. Один из вариантов: болевые ощущения связаны с отеком слизистой оболочки и сдавливанием внутри нее нервных окончаний. Второй механизм – это собственно токсическое повреждение нерва. Кроме визуального осмотра проводится передняя риноскопия при помощи стандартного носового зеркала. При этом осмотре оценивают наличие или отсутствие гиперемии слизистой оболочки, отечность слизистой оболочки нижних и средних носовых раковин и обозримых участков перегородки и дна полости носа, наличие патологического содержимого в просвете носовых ходов: слизистого или гнойного, корочек. После первичного осмотра полости носа желательно выполнить анемизацию слизистой оболочки носа для лучшей визуализации области соустьев, задних отделов полости носа. При стандартной передней риноскопии можно обнаружить различные новообразования: полипозные массы, сосудистые, солидные образования.

Конечно, для лучшей визуализации и диагностики синуситов помимо рутинной передней риноскопии нужно использовать эндоскопическую технику. В современной работе оториноларинголога сложно представить себе доэндоскопическую эпоху и трудности ежедневной работы, возникающие из-за отсутствия такого девайса. В основном для оценки состояния структур полости носа и носоглотки в практике применяют ригидные эндоскопы. Ранее оториноларингологу приходилось контролировать происходящее на другом конце эндоскопа действием глазом, теперь, в современных условиях, эндоскоп подключается к экрану специальной стойки, на который выводится изображение. Такой способ позволяет детально рассмотреть все подозрительные участки слизистой оболочки и обнаруженные новообразования в носовой полости и носоглотке. Благодаря эндоскопической технике можно детально рассмотреть соустья околоносовых пазух, оценить состояние глоточных устьев слуховых труб, гипертрофию задних концевых нижних носовых раковин (не прибегая к задней риноскопии). При обнаружении новообразования возможно оценить его форму, размеры, место прикрепления (широкое основание или узкая ножка). В некоторых случаях, если отсутствует подозрение на сосудистую опухоль, под эндоскопическим контролем в амбулаторных условиях можно произвести биопсию последней с целью верификации патологического процесса. При эндоскопическом осмотре стандартно, как и при передней риноскопии, оценивают гиперемию, отечность слизистой оболочки, наличие слизистых, слизисто-гнойных, гнойно-геморрагических корочек, слизистого, геморрагического, слизисто-гнойного отделяемого из области соустьев или локализующегося в носоглотке.

После детального классического и эндоскопического осмотра при наличии у пациента специфических жалоб, определенных анамнестических данных для подтверждения диагноза и проведения дифференциальной диагностики пациенту рекомендуется проведение лучевых методов исследования. Если у пациента имеются ринологические симптомы в течение 3 дней, а также присутствуют симптомы обычной вирусной инфекции, нет необходимости выполнять рентгенографию (или другие методы лучевой диагностики), так как на снимках будет выявляться затенение околоносовых пазух. Такой процесс не требует системной антибактериальной терапии. Это явление связано с реакцией чувствительной слизистой оболочки на попадание

вируса и развитием классических процессов альтерации и экссудации. В слизистой оболочке пазухи после выброса медиаторов воспаления формируется реакция микроциркуляторного русла с нарушением реологических свойств крови, повышается сосудистая проницаемость на уровне микроциркуляторного русла, происходит экссудация составных частей плазмы крови. После эмиграции клеток крови, фагоцитирующих патологический контент, возникает образование экссудата и клеточного инфильтрата.

Лучевые методы исследования, такие как рентгенография, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ), стоит назначать не раньше чем на 7-е сутки появления ринореи, заложенности носа и других специфических симптомов. Типичный рентгенологический снимок для определения состояния придаточных пазух носа выполняют в стандартной носоподбородочной проекции: пациент с приоткрытым ртом прижимается к экрану кончиком носа и подбородком. Такая укладка пациента позволяет оценить воздушность околоносовых пазух, без наложения височных костей, верхней челюсти. Можно оценить зеркальную схожесть синусов, их пневматизацию, наличие уровней жидкости, мягкотканых и костных новообразований. При сомнении в наличии или отсутствии жидкости в лобной пазухе необходимо выполнить рентгенографию в боковой проекции. Это связано с особенностями строения фронтальной пазухи: она часто имеет несколько дополнительных клеточек (фронтальных булл), различные септы, разную толщину стенок и т.д. Также может быть банальная аплазия лобной пазухи. Если же в анамнезе уже были фронтиты, имеется выраженное искривление носовой перегородки, то такому пациенту рекомендуется выполнение КТ околоносовых пазух. На сегодняшний день наиболее широко применяются два вида КТ параназальных синусов: мультиспиральная (МСКТ) и конусно-лучевая (КЛКТ) [11]. Работа мультиспирального томографа заключается в записи изображения послойно с различным шагом срезов. Соответственно, чем меньше шаг, тем выше точность полученной томограммы. Конусно-лучевая (трехмерная) КТ основана на сканировании расходящимся пучком лучей исследуемой области по кругу. Такой томограф наиболее широко применяется в практике стоматологов, имплантологов, челюстно-лицевых хирургов. Таким образом, при подозрении на одонтогенную причину при рецидивирующих верхнечелюстных синуситах для адекватной диагностики необходимо назначать трехмерную КТ околоносовых пазух. При рецидивирующем воспалении фронтальной пазухи, сильной точечной головной боли при наличии реактивности мягких тканей лучше назначить МСКТ. Такой вариант исследования будет максимально совместим с навигационным оборудованием. Это адекватное планирование исследований с учетом прогноза развития такого заболевания. То есть в случае отсутствия положительного эффекта от консервативного лечения составить план оперативного вмешательства при имеющихся адекватных исследованиях более правильно, особенно касательно лобной пазухи, которую адекватно и доказательно можно вскрыть только при наличии навигационного оборудования. Такое оборудование совмещает в электромагнитном поле данные КТ пациента с его же анатомическими структурами [12]. Интраоперационно это помогает хирургу ориентироваться в структурах лицевого скелета черепа. Также можно выполнять видеофиксацию (скриншот с экрана) и на современных станциях – видеозапись проводимого вмешательства, что, в свою очередь, является легальным юридическим доказательством адекватно проведенного хирургического лечения.

МРТ для диагностики воспалительных процессов околоносовых пазух применяется редко. Обычно такое исследование выполняется для оценки состояния головного

Рис. 1. КЛКТ пациентки при госпитализации в оториноларингологическое отделение: визуализируется уровень жидкости в левой лобной пазухе.

Fig. 1. Cone-beam computer tomography of the patient at admission to the Department of Otorhinolaryngology: fluid level is visible in the left frontal sinus.

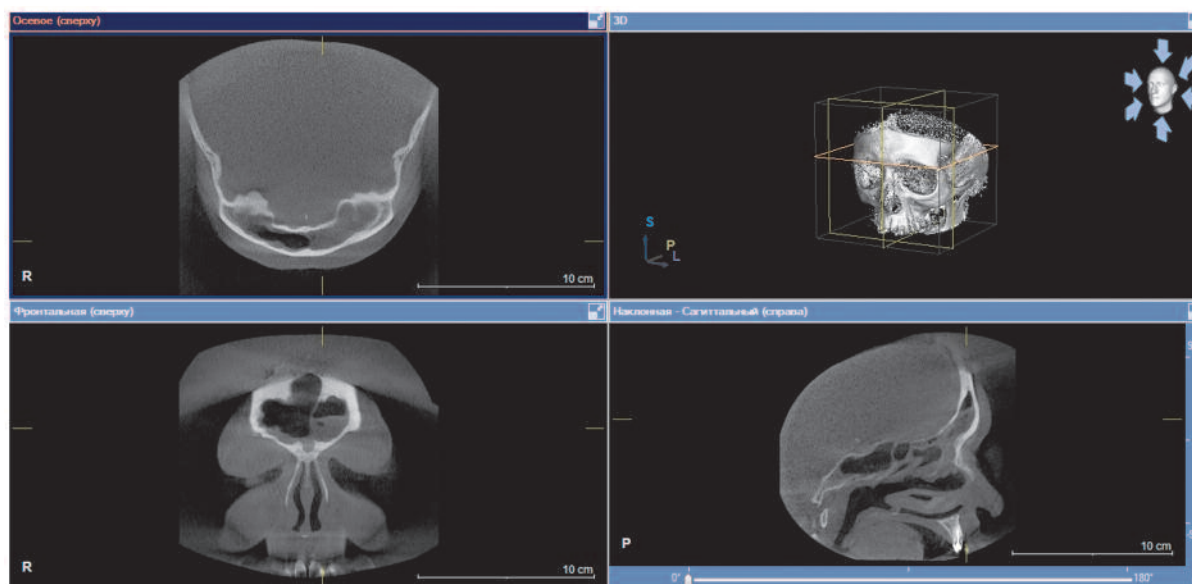
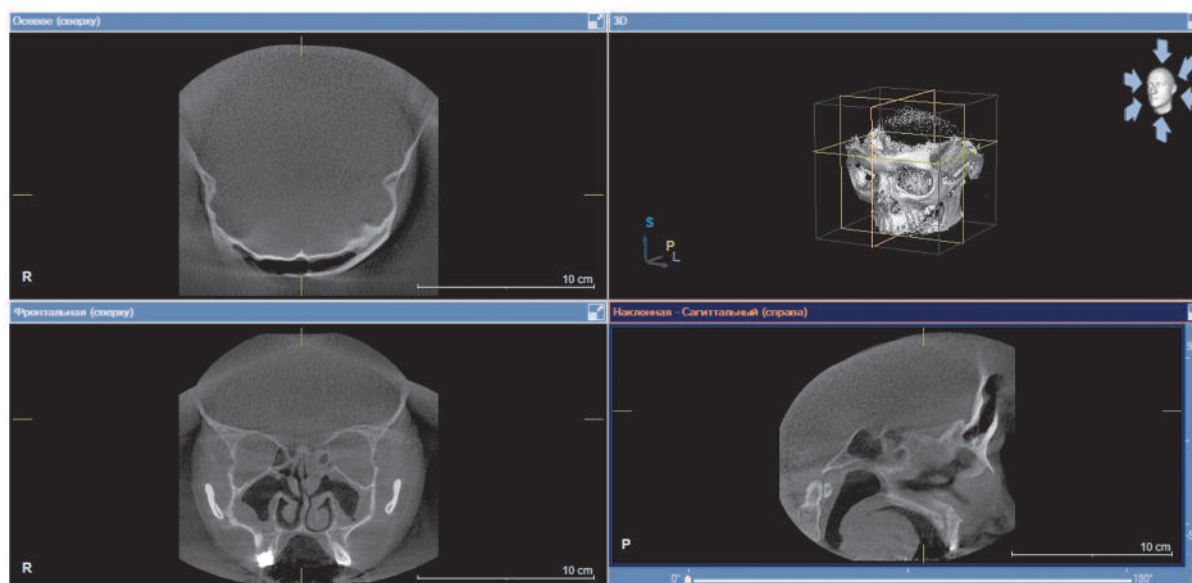


Рис. 2. КЛКТ пациентки через 7 дней после проведения консервативной терапии: визуализируется восстановление пневматизации лобной пазухи.

Fig. 2. Cone-beam computer tomography of the patient 7 days after conservative treatment: restoration of frontal sinus pneumatization is visible.



мозга, и попутно обнаруживают бессимптомно протекающий синусит. Также МРТ назначают пациентам с имеющимися орбитальными и внутричерепными осложнениями. Контрастирование применяют для лучшей визуализации сосудов, оценки их расположения, питания от них различных новообразований.

Как правило, острый синусит на рентгенологических снимках, срезах КТ выглядит как уровень жидкости, наличие гомогенного затенения с ровной четкой линией либо пузырьки воздуха в «амурских волнах». Такой уровень жидкости можно увидеть во всех околоносовых пазухах, даже в крупных клетках решетчатого лабиринта, которые чаще затенены полностью (отек слизистой оболочки + скопление экссудата). Для определения плотности выявленного содержимого в пазухе можно воспользоваться

критериями Хаунсфилда, оценка этих единиц основана на линейном ослаблении излучения по отношению к дистиллированной воде. Как правило, жидкость в пазухе определяется по единицам Хаунсфилда от 0 до +30, +40.

Основными принципами лечения синусита являются максимальная эффективная эрадикация патологического возбудителя, восстановление функции мерцательного эпителия, сохранение собственного микробиоценоза слизистой оболочки. Исходя из сказанного, необходимыми компонентами консервативной терапии являются системные антибактериальные препараты. В состав требуемой терапии также обязательно входят деконгестанты (обычно это топические адrenomиметики с различным временным промежутком действия). Также желательно назначение десенсибилизирующей терапии, системной (антигиста-

минные средства, пероральные стероиды коротким курсом) и/или местной (топические антигистаминные средства, назальные стероиды) терапии. Муколитические препараты также бывают полезны для улучшения дренажной функции. Показания к назначению системной антибактериальной терапии имеются при всех формах синуситов: риногенном, одонтогенном, травматическом. Необходимость к назначению системных антибактериальных препаратов диктуется лечением собственного гнойно-воспалительного процесса, предотвращением грозных орбитальных и внутричерепных осложнений, профилактикой инфицирования геморрагического содержимого околоносовых пазух [13].

Антибиотики – это химические соединения, терапевтическое действие которых базируется на явлениях антагонизма между микроорганизмами. Раньше эти препараты получали из микробных культур, теперь их повсеместно производят путем химического синтеза. Начало эпохи химиотерапии связывают с трудами П. Эрлиха, в которых он описал сальварсан. К сожалению, прием этого препарата сопровождался выраженным повреждением здоровых структур организма. Открытие А. Флемингом в 1928 г. пенициллина стало колоссальным прорывом в лечении гнойно-воспалительных заболеваний. Антибактериальные средства влияют на жизнеспособность микробных клеток различными механизмами. Группа пенициллинов, к примеру, подавляет синтез клеточной оболочки. Пенициллины делятся на биосинтетические и полусинтетические. Современные полусинтетические препараты предпочтительны для назначения при гнойно-воспалительных заболеваниях околоносовых пазух. Пенициллины обладают антимикробной активностью в отношении стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, пневмококков, бактерий группы *Proteus* и других. Более расширенными показаниями обладает полусинтетический пенициллин амоксициллин в комбинации с клавулановой кислотой. Клавулановая кислота – ингибитор β -лактамазы, она позволяет расширить спектр активности амоксициллина в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, продуцирующих этот фермент, а также защищает антибиотик от разрушения [14, 15]. Хорошей комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты является препарат Амоксиклав компании «Сандоз». Он имеет различные формы выпуска (форма суспензии, таблетированная, для внутривенного введения). Что немаловажно, форму суспензии совместно с неонатологами по определенным показаниям можно назначать новорожденным. В стационаре по согласованию с гинекологом и клиническим фармакологом беременным женщинам с гнойно-воспалительными заболеваниями околоносовых пазух назначается внутривенная форма амоксициллина с клавулановой кислотой.

В клинику оториноларингологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с января 2016 по декабрь 2018 г. госпитализированы 46 пациентов с доброкачественными новообразованиями носа и околоносовых пазух, с острыми воспалительными заболеваниями околоносовых пазух – 480 пациентов, 928 пациентов с хроническими заболеваниями синусов в стадии обострения или для планового хирургического лечения, 10 человек с фурункулами носа. Пациентам по показаниям была назначена системная антибактериальная терапия. Предварительно проводился сбор анамнеза, в том числе сведений об аллергической реакции на пенициллины, цефалоспорины, оториноларингологический осмотр, эндоскопический осмотр носа и носоглотки, оценка рентгенологического исследования или результатов КТ. Пациенты, получавшие адекватную системную антибактериальную терапию, выписывались из стационара в рациональные сроки в состоянии ремиссии или пролиферативной стадии воспалительного процесса.

Клинический пример

Пациентка Л. 43 лет госпитализирована в оториноларингологическое отделение Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в экстренном порядке с жалобами на заложенность носа, затруднение носового дыхания, слизистогнойные выделения из носа, головную боль, дискомфорт и чувство давления/распирания в области лба справа. При передней риноскопии выявлены: гиперемия и отек слизистой оболочки полости носа, искривление носовой перегородки, слизисто-гнойное отделяемое в средних носовых ходах с обеих сторон. При эндоскопическом осмотре полости носа визуализировалось слизисто-гнойное отделяемое в проекции соустья верхнечелюстной пазухи. Из анамнеза известно, что пациентка почувствовала первые симптомы заболевания 10 дней назад, когда на фоне переохлаждения появились выделения из носа и чувство першения в горле. Самостоятельно лечилась промыванием носа солевыми растворами, рассасывала антисептики. Три дня назад отметила появление гнойных выделений из носа. Утром появилась сильная головная боль, в связи с чем обратилась в приемный покой НИИ хирургии и неотложной медицины Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Пациентка осмотрена врачом-оториноларингологом в приемном покое. Назначен ряд исследований, включающих стандартные показатели крови, мочи, общего соматического статуса пациентки. На КТ околоносовых пазух выявлено: затенение обеих верхнечелюстных пазух, решетчатого лабиринта с обеих сторон, уровень жидкости в проекции левой лобной пазухи (рис. 1). Пациентке выполнено пункционное лечение с катетеризацией, назначены системная антибактериальная терапия (амоксициллин/клавулановая кислота 875 мг/125 мг 2 раза в сутки перорально), назальные деконгестанты, системная противоотечная терапия. На 7-е сутки консервативной терапии достигнут клинический регресс заболевания. Объективно: слизистая оболочка полости носа при передней риноскопии и эндоскопическом осмотре розового цвета, не отечная, соустья верхнечелюстных пазух проходимы, патологическое содержимое отсутствует с обеих сторон. На КЛКТ околоносовых пазух через 7 дней после начала консервативной терапии определяется восстановление пневматизации околоносовых пазух (рис. 2).

Адекватная своевременная санация околоносовых пазух совместно с рациональной системной антибактериальной терапией – залог эффективности лечения воспалительных заболеваний околоносовых пазух. Антимикробная терапия препаратом амоксициллин/клавулановая кислота может быть показана при всех формах синуситов: острых, обострении хронических, одонтогенных процессах, посттравматических.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Крюков А.И., Туровский А.Б., Талалайко Ю.В. Синусит: лекция для врачей общей практики. Лечебное дело. 2010; 4: 11–6.
[Kriukov A.I., Turovskii A.B., Talalaiko Yu.V. Sinusit: leksiia dlia vrachei obshchei praktiki. Lechebnoe delo. 2010; 4: 11–6 (in Russian).]
2. Kaliner M. Medical management of sinusitis. Am J Med Sci 1998; 316 (1): 21–8.
3. Пискунов Г.З., Пискунов С.З. Клиническая ринология. М.: Миклош, 2002.
[Piskunov G.Z., Piskunov S.Z. Clinical rhinology. Moscow: Miklosh, 2002 (in Russian).]
4. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001.
[Pal'chun V.T., Kriukov A.I. Otorhinolaryngology: a guide for doctors. Moscow: Meditsina, 2001. (in Russian).]
5. Лопатин А.С. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. М.–СПб., 2014; с. 5–10.

- [Lopatin A.S. Printsipy etiopatogeneticheskoi terapii ostrykh sinusitov. Moscow–Saint Petersburg, 2014; p. 5–10 (in Russian).]
6. Karpishchenko SA, Bolozneva EV. Endoscopic endonasal surgery for paranasal osteoma. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria* 2017; 23 (1): 4–7.
 7. Пискунов С.З. Функциональная анатомия и хирургия носа и околоносовых пазух. Курск, 2004; с. 20–37.
[Piskunov S.Z. Functional anatomy and surgery of the nose and paranasal sinuses. Kursk, 2004; p. 20–37 (in Russian).]
 8. Бабияк В.И., Говорун М.И., Накатис Я.А. Оториноларингология: руководство. Т. 2. СПб.: Питер, 2009; с. 56–63.
[Babiyak V.I., Govorun M.I., Nakatis Ya.A. Otorhinolaryngology: a guide. T. 2. Saint Petersburg: Piter, 2009; p. 56–63 (in Russian).]
 9. Cho DY, Mackey C, Van Der Pol WJ et al. Sinus Microanatomy and Microbiota in a Rabbit Model of Rhinosinusitis. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 12 (7): 540.
 10. Autio TJ, Koskenkorva T, Koivunen P, Alho OP. Inflammatory Biomarkers During Bacterial Acute Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma* 2018; 21; 18 (2): 13.
 11. Аллахверанов Д.А., Юнусов А.С., Рябинин А.Г. Отдаленные результаты эндоскопических методов лечения хронического полипозного риносинусита. *Рос. оториноларингология*. 2015; 3 (76): 158–60.
 - [Allakhveranov D.A., Yunusov A.S., Riabinin A.G. Otdalennyye rezul'taty endoskopicheskikh metodov lecheniya khronicheskogo polipoznogo rinosinusa. *Ros. otorinolaringologiya*. 2015; 3 (76): 158–60 (in Russian).]
 12. Galletti B, Gazia F, Freni F et al. Endoscopic sinus surgery with and without computer assisted navigation: A retrospective study. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46 (4): 520–5.
 13. Накатис Я.А., Рязанцев С.В., Рымша М.А. Особенности лечения острых и хронических синуситов на фоне нарастания резистентности к антибактериальным препаратам. *Рос. ринология*. 2017; 25 (4): 48–51.
[Nakatis Ya.A., Ryzantsev S.V., Rymsha M.A. Osobennosti lecheniya ostrykh i khronicheskikh sinusitov na fone narastaniya rezistentnosti k antibakterial'nym preparatam. *Ros. rinologiya*. 2017; 25 (4): 48–51 (in Russian).]
 14. Рязанцев С.В., Карнеева О.В., Гарашенко Т.И. и др. Острый синусит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2016.
[Ryzantsev S.V., Karneeva O.V., Garashchenko T.I. et al. Acute sinusitis. Clinical recommendations. National Medical Association of Otolaryngologists. Moscow, 2016 (in Russian).]
 15. Pouwels KB, Hopkins S, Llewelyn MJ. Duration of antibiotic treatment for common infections in English primary care: cross sectional analysis and comparison with guidelines. *BMJ* 2019; 27 (364): 1440.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпищенко Сергей Анатольевич – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ «СПбНИИ уха, горла, носа и речи», зав. каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: karpishchenkos@mail.ru

Болознева Елизавета Викторовна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии с клиникой ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: bolozneva-ev@yandex.ru

Sergei A. Karpishchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: karpishchenkos@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Возможности патогенетической терапии пациентов с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух

В.М. Свистушкин[✉], Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.В. Золотова, М.Г. Дедова, О.Ю. Карпова

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Аннотация

Риносинуситы – одни из наиболее распространенных патологических процессов в человеческой популяции. Принципы лечения пациентов с риносинуситами отражены в российских и международных клинических рекомендациях, которые подлежат регулярному пересмотру. Воспаление при риносинусите обуславливает блок естественных соустьев околоносовых пазух, нарушение их аэрации, инактивацию мукоцилиарного клиренса и застой экссудата в просвете синусов. При неосложненных риносинуситах основной целью терапии становятся устранение воспалительного процесса и восстановление нормального функционирования. Препаратами, обладающими наиболее высокими показателями эффективности, оказались интраназальные глюкокортикостероиды, которые рекомендованы как в качестве монотерапии при поствирусном риносинусите, так и в сочетании с системной антибиотикотерапией у пациентов с бактериальным риносинуситом. Для лечения риносинуситов зарегистрирован только мометазон, в нашей стране используется несколько препаратов мометазона разных производителей, в том числе мометазон спрей назальный дозированный производства фармацевтической компании ТЕВА, Дезринит. Результаты исследований подтверждают соответствие Дезринита таким же стандартам качества, что и у оригинального лекарственного средства.

Ключевые слова: риносинусит, патогенетическое лечение, интраназальные стероиды, мометазон, Дезринит.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А. и др. Возможности патогенетической терапии пациентов с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 57–62. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190648

Best Practice

Possibilities of pathogenetic therapy of patients with inflammatory diseases of the paranasal sinuses

Valerii M. Svistushkin[✉], Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna V. Zolotova, Marica G. Dedova, Olga Iu. Karpova

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

[✉]svvm3@yandex.ru

Abstract

Rhinosinusitis is one of the most common pathological process in the human population. Principles of treatment of patients with rhinosinusitis are reflected in the Russian and international clinical guidelines, which are regularly revised. Inflammation during rhinosinusitis causes the block of natural anastomoses of paranasal sinuses, violation of aeration, inactivation of mucociliary clearance and stagnation of fluid in the lumen of the sinuses. In uncomplicated rhinosinusitis the main goal of therapy is the elimination of the inflammatory process and restoring of the sinuses normal functioning. The most effective drugs are intranasal corticosteroids that are recommended as monotherapy in post-viral rhinosinusitis, or in combination with systemic antibiotic therapy in patients with bacterial rhinosinusitis. For the treatment of rhinosinusitis only mometasone is registered in our country. There are several mometasone drugs from different manufacturers, including mometasone nasal spray of the pharmaceutical company TEVA, Dezrinit. Research results confirm that Dezrinit meets the same quality standards as the original drug.

Key words: rhinosinusitis, pathogenetic treatment, intranasal steroids, mometasone, Dezrinit.

For citation: Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Shevchik E.A. et al. Possibilities of pathogenetic therapy of patients with inflammatory diseases of the paranasal sinuses. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 57–62. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190648

Воспалительные заболевания полости носа и околоносовых пазух – риносинуситы – являются одними из наиболее распространенных патологических процессов в человеческой популяции. В зависимости от продолжительности заболевания в ряде стран, в том числе в России, различают острый (сохранение симптоматики до 12 нед), рецидивирующий (от 1 до 4 эпизодов острого процесса в год) и хронический (наличие патологических признаков более 12 нед) риносинуситы. Хронический риносинусит характеризуется наличием необратимых локальных патоморфологических изменений [1, 2]. Ежегодно в России острый риносинусит (ОРС) переносят более 10 млн человек вне зависимости от пола и социального статуса, чаще болеют лица молодого возраста. В европейских странах распространенность ОРС составляет 6–15%, в США около 15% взрослого населения страдают различными формами риносинусита, практически повсеместно данная патология является одной из наиболее частых причин амбулаторных обращений к врачу [1–4]. Тем не менее многие исследователи считают, что показатели распространенности заболеваний околоносовых пазух занижены, так как пациенты с легкими формами в большинстве случаев не обращаются за медицинской помощью и лечатся самостоятельно [3, 4]. Высокая частота и неуклонный рост острых вос-

палительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей обусловлены целым рядом факторов. Одной из причин является ухудшение экологической обстановки, доказано отрицательное влияние на функции реснитчатого эпителия поллютантов (промышленное загрязнение и фотохимический смог), аллергенов, раздражителей (формальдегид, домашние аэрозоли и другие раздражающие химические вещества), табачного дыма, физических факторов [5, 6]. Урбанизация, снижение общего и местного иммунитета в условиях возрастающих нагрузок и хронического стресса, увеличение хронической патологии, нерациональное лечение обеспечивают значительное число больных с респираторной патологией, в том числе риносинуситом, в человеческой популяции на современном этапе.

В настоящее время различают острые вирусный, поствирусный и бактериальный риносинуситы. Известно, что на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) острый катаральный риносинусит развивается практически в каждом клиническом случае. Под воздействием вируса подавляется активность мерцательного эпителия полости носа и околоносовых пазух, происходит потеря ресничек, разрушение и самоустранение (выталкивание) поврежденных клеток с потерей цилиндрического строения. В результате данных процессов, а также активного выброса

провоспалительных медиаторов слизистая оболочка становится рыхлой, развиваются ее воспалительный отек и инфильтрация клеточными элементами. Следствием этого являются блок естественных соустьев околоносовых пазух, нарушение их аэрации, инактивация мукоцилиарного клиренса и скопление серозного экссудата в просвете синусов. Снижение скорости мукоцилиарного транспорта позволяет продлить время контакта условно-патогенных и патогенных бактерий со слизистой оболочкой носа и синусов и способствует бактериальному инфицированию [3, 7]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что взрослые в среднем переносят 2–3 эпизода, а дети – до 10 случаев ОРВИ в течение года [1, 2, 8]. Острый бактериальный риносинусит, по данным литературы, развивается у 0,5–2% взрослых пациентов и 5–7% детей и является одним из наиболее частых осложнений ОРВИ.

Среди вирусных возбудителей ОРС наиболее часто типичны риновирусы (до 50%), коронавирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, бокавирусы, метапневмовирусы, несколько реже – вирусы гриппа и парагриппа, аденовирусы, энтеровирусы [9]. Наиболее частыми возбудителями бактериальных ОРС являются *Streptococcus pneumoniae* (47,0%) и *Haemophilus influenzae* (23,8%) или их ассоциация, нередко выявляются β -гемолитические стрептококки различных серогрупп (по разным данным – до 18%), в том числе *Streptococcus pyogenes* (4,8%); а также анаэробы (10,2%) и ассоциации аэробов (6,9%) [1, 8–11]. В последнее время на фоне увеличения числа пациентов с аллергическим и другим хроническим воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух все чаще в роли возбудителей бактериального ОРС выступают некоторые виды стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) [12]. Ряд исследователей отмечают снижение значения *Moraxella catarrhalis* в этиологии бактериального ОРС на современном этапе у взрослых, однако у детей этот микроорганизм продолжает сохранять свою актуальность [2, 4, 13]. Внутриклеточные микроорганизмы – *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, по данным литературы, выявляются у больных риносинуситом в 7–12% случаев, данные патогены наиболее значимы в развитии ОРС у больных с сопутствующей патологией нижних отделов дыхательных путей – хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой [2].

Основными клиническими проявлениями риносинусита являются затруднение носового дыхания и наличие выделений из полости носа или по задней стенке глотки, дополненными – ощущение давления или боль в лицевой области, головная боль, а также снижение обоняния [1–3, 7]. Бактериальный ОРС характеризуется наличием у пациента как минимум 3 симптомов из нижеперечисленных – гнойных выделений (больше с одной стороны) и/или гноя в полости носа, выраженной лицевой боли (больше с одной стороны), лихорадки ($>38^{\circ}\text{C}$), повышения СОЭ/С-реактивного белка, ухудшения после исходно более легкого течения патологического процесса (так называемые две волны заболевания) [1, 2].

Принципы лечения пациентов с риносинуситами отражены в российских и международных клинических рекомендациях, которые подлежат регулярному пересмотру [1–3, 7]. Одной из центральных проблем ведения больных риносинуситом является вопрос о целесообразности использования системной антибиотикотерапии. Врачи первичной медицинской помощи, часто сталкиваясь с пациентами, страдающими от симптомов ОРС, назначают системные антимикробные препараты, руководствуясь традиционными подходами к лечению или в ответ на ожидание пациентов. Однако симптомы заболевания в большей степени обусловлены воспалительной реакцией, а не инфекционными агентами. Значительный объем клинических исследований подтверждает, что ан-

тибиотикотерапия во многих случаях не увеличивает эффективность лечения больных ОРС. Кроме того, неуместное назначение антибиотиков приводит к росту антибиотикорезистентности, подвергает пациента риску нежелательных лекарственных реакций, увеличивает стоимость лечения и способствует распространению антибиотикорезистентных штаммов возбудителей в популяции. Поэтому при неосложненных риносинуситах основной целью терапии становятся устранение воспалительного процесса и обусловленных им отека, нарушения функции мерцательного эпителия, блока соустьев и, таким образом, восстановление нормального функционирования пазухи [1–3, 7, 9].

Препаратами, обладающими наиболее высокими показателями эффективности, оказались интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС), которые рекомендованы в качестве средства патогенетической терапии, особенно у пациентов с аллергическим ринитом в анамнезе. Данные препараты применяются как в качестве монотерапии при поствирусном риносинусите, так и в сочетании с системной антибиотикотерапией у пациентов с бактериальным ОРС. Впервые в европейские рекомендации по лечению ОРС ИнГКС включены в 2007 г. Ранее их применение не рекомендовалось в связи с предполагаемым возможным иммунодепрессивным действием. Однако результаты проведенных многочисленных рандомизированных контролируемых клинических исследований продемонстрировали отсутствие указанного эффекта у больных ОРС на фоне использования ИнГКС [14]. Более того, наряду с противовоспалительной активностью практически на всех этапах и звеньях воспаления ГКС в полости носа приводят к усилению аспектов врожденного иммунитета, улучшают барьерную функцию эпителия, мукоцилиарный клиренс, выживание и активность нейтрофилов, процессы фагоцитоза [15]. На этом фоне ГКС уменьшают чувствительность рецепторов слизистой оболочки носа к гистамину и механическим раздражителям, но не снижают иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию. Все эти механизмы лежат в основе противоаллергического, противовоспалительного и противоотечного действия ГКС, что позволяет с успехом применять данную группу препаратов в лечении ОРС, воздействуя таким образом на основные патогенетические звенья заболевания. В настоящее время топические ГКС, а именно мометазона фураат (МФ) – единственный сертифицированный из указанной группы препарат для лечения больных риносинуситами (уровень доказательности А). Топические глюкокортикостероиды считаются лекарственными средствами, обладающими наиболее высокими показателями для терапии больных как острыми, так и хроническими формами риносинусита и отражены в обязательных стандартах лечения и клинических рекомендациях [1–3, 7].

ИнГКС отличаются от системных ГКС своими фармакологическими свойствами – липофильностью, быстрой инактивацией, коротким периодом полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови. В оториноларингологической мировой практике используют следующие препараты ГКС: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона пропионат, триамцинолона ацетонид, МФ и флутиказона фураат. Обладая схожими фармакодинамическими свойствами, данные лекарственные средства различаются по некоторым фармакокинетическим показателям, что отражено в таблице [7].

Одной из наиболее важных характеристик ИнГКС, определяющих риск развития многих побочных эффектов, является системная биодоступность. ИнГКС нового поколения МФ практически не имеет системных нежелательных эффектов. Среди существующих интраназальных кортикостероидов МФ обладает самой низкой биодоступностью, которая составляет менее 0,1%, и самым быстрым

Показатели фармакокинетики ИнГКС Pharmacokinetics parameters of intranasal glucocorticoids					
Препарат	Биодоступность при проглатывании, %	Биодоступность при интраназальном введении, %	Объем распределения, л/кг	Клиренс плазмы, л/мин	T _{1/2} из плазмы крови, ч
Беклометазона дипропионат	15–20	41–44	н/д	н/д	0,5
Триамцинолона ацетонид	10,6–23	н/д	1,9	0,96	1,5 (4*)
Будесонид	11	34	2,7	1,3	12,3 (2,9*)
Флутиказона пропионат	<1	Не определяется в терапевтических дозах	318	1,1	7,8
Мометазона фураат	<1	<0,1	н/д	н/д	5,8
Флутиказона фураат	<1	Не определяется в терапевтических дозах (110 мкг/сут)**	н/д	н/д	н/д

Примечание. Биодоступность – количество препарата, поступающее в системный кровоток, в процентах к введенной дозе; T_{1/2} (период полувыведения) – снижение концентрации препарата в плазме на 50%; объем распределения характеризует распределение глюкокортикоида в тканях и во многом зависит от его липофильности; клиренс – скорость выведения препарата из крови; н/д – нет данных; *T_{1/2} при интраназальном введении; **абсолютная биодоступность в дозе 2640 мкг/сут составляет 0,5%.

Comment. Bioavailability in the amount of medication entering systemic circulation in percentage to given dose; T_{1/2} (elimination half-life) is the decrease of the medication serum concentration by 50%; volume of distribution characterizes glucocorticoid distribution in tissues and largely depends on its lipophilicity; clearance is the medication elimination rate from blood; n/a – no data available; *T_{1/2} after intranasal introduction; **absolute bioavailability in dosage 2640 µg per day is 0.5%.

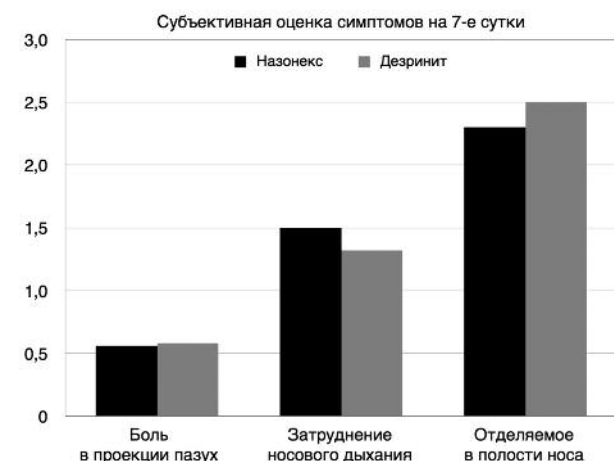
развитием эффекта, который регистрируется уже через 12 ч от начала приема препарата [16, 17]. При исследовании уровня кортизола сыворотки крови доказано, что уровень его практически не меняется даже при длительном (более 52 нед) применении МФ, что свидетельствует об отсутствии изменений функции коры надпочечников [18–21]. Кроме того, МФ практически не угнетает активность мерцательного эпителия полости носа и практически не вызывает атрофических изменений слизистой оболочки. На

фоне применения МФ эти положения подтверждены данными электронной микроскопии, а также исследованиями скорости мукоцилиарного транспорта [22]. Следует отметить, что, имея низкую системную биодоступность, МФ отличается высокой аффинностью к кортикостероидным рецепторам, что определяет его высокий клинический эффект [23, 24]. Учитывая высокие показатели эффективности, а также отсутствие серьезных побочных эффектов, МФ с успехом применяется у пациентов с ОРС. В арсенале

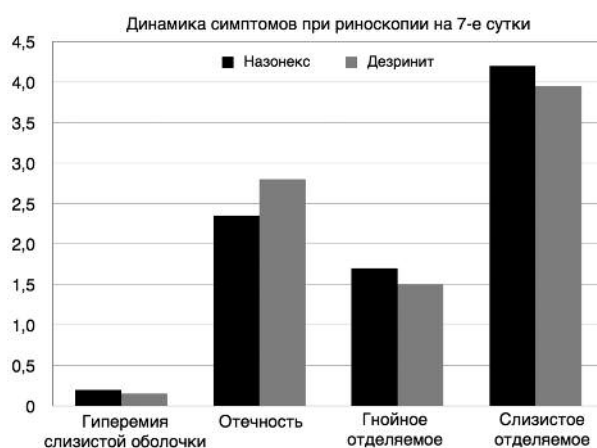
Динамика субъективных и объективных симптомов у больных ОРС.

Dynamics of subjective and objective symptom in patients with acute rhinosinusitis.

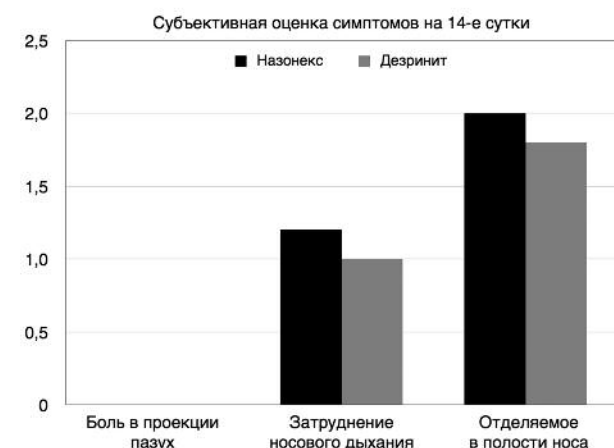
а



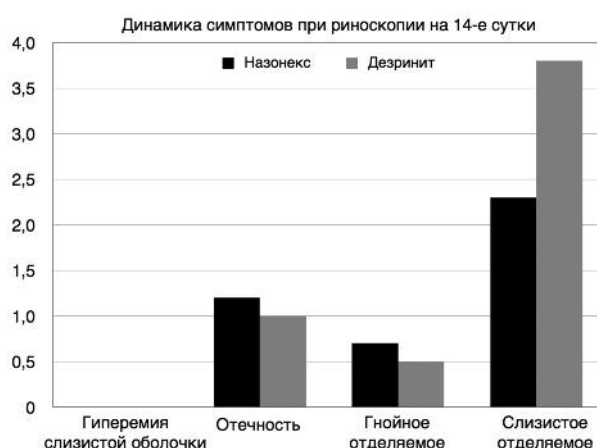
б



в



г



врачей в нашей стране имеется несколько препаратов МФ разных производителей. Определенный интерес у медицинских работников вызывает мометазон спрей назальный дозированный производства фармацевтической компании ТЕВА, Дезринит, зарегистрированный в Российской Федерации в 2015 г. [25]. Результаты исследований подтверждают соответствие Дезринита таким же стандартам качества, что и у оригинального лекарственного средства [26, 27].

В нашей клинике имеется опыт использования препарата Дезринит в лечении оториноларингологических пациентов, в частности с риносинуситом. В период с 1 марта 2018 г. до 1 февраля 2019 г. под нашим наблюдением находились 160 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет включительно с диагнозом «острый гнойный риносинусит средней степени тяжести». У большинства пациентов процесс был односторонним, в 25% случаев – двусторонним. Все пациенты были разделены методом случайных чисел на две сопоставимые, в том числе по возрасту и полу, группы. При поступлении пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, гнойное отделяемое из полости носа, наличие признаков интоксикации. При осмотре практически у всех больных определялись отек и гиперемия слизистой оболочки полости носа, гнойный секрет в среднем носовом ходе на стороне поражения, в ряде случаев – стекание отделяемого по задней стенке глотки. В обеих группах использовались ирригационная терапия, стандартизированные фитопрепараты, системные антибиотики, ИнГКС по 2 впрыскивания в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 нед. Пациенты основной группы использовали Дезринит, а контрольной – Назонекс. Оценка состояния пациентов проводилась на основе клинических шкал (жалобы и клинические проявления оценивали по 4-балльной шкале) на 7-е сутки, а также через 2 и 3 нед от начала лечения. Оценивали следующие симптомы: головную боль, боль в проекции верхнечелюстных пазух, затруднение носового дыхания, наличие отделяемого в носовых ходах и в куполе носоглотки, состояние слизистой оболочки полости носа. Динамика субъективных и объективных симптомов пациентов с ОРС на 7 и 14-е сутки отражена на рисунке.

Результаты лечения в обеих группах оказались сопоставимы, клиническое улучшение на 7-е сутки в группе больных, получавших Дезринит, наступило у 54 (67%), а у пациентов, использующих Назонекс, – у 51 (63%). В обеих группах отмечались незначимые нежелательные эффекты – ощущение сухости и образование слизистых корочек в полости носа (в 0,625% случаев в каждой группе). Указанные нежелательные явления не потребовали коррекции лечения и исчезли через несколько дней после окончания курса лечения.

Таким образом, результаты данного наблюдательного исследования показали, что эффективность и безопасность применения препарата Дезринит сопоставимы с таковыми оригинального МФ, что позволяет широко использовать Дезринит в терапии пациентов с воспалительными заболеваниями околоносовых пазух.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Острый синусит. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii/> [Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi sinusit. <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii/> (in Russian).]
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012; 23: 1–298. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>
3. Крюков А.И. и др. Лечебно-диагностическая тактика при остром бактериальном синусите. Методические рекомендации Департамента здравоохранения Москвы. М., 2002. [Kryukov A.I. et al. Therapeutic and diagnostic tactics in acute bacterial sinusitis. Methodological recommendations of the Moscow Department of Health. Moscow, 2002 (in Russian).]
4. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов, 2009. [Lopatin A.S., Svistushkin V.M. Acute rhinosinusitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment principles. Clinical recommendations. Moscow: Russian Society of Rhinologists, 2009 (in Russian).]
5. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? *Am J Epidemiol* 1999. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009949>
6. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med* 2004; 46 (5): 472–9. <https://doi.org/10.1002/ajim.20085>
7. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов (методические рекомендации). СПб., 2013. [Ryazantsev S.V. Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis (Guidelines). Saint Petersburg, 2013 (in Russian).]
8. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. [Uchaikin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infectious diseases in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2006 (in Russian).]
9. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003 Jan 4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12162-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12162-9)
10. Страчунский Л.С., Тарасов А.А., Крюков А.И. и др. Возбудители острого бактериального риносинусита. Результаты многоцентрового микробиологического исследования SSSR. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (4): 337–49. [Strachunskii L.S., Tarasov A.A., Kriukov A.I. et al. Vozbuditeli ostrogo bakterial'nogo rinosinita. Rezul'taty mnogotsentrovogo mikrobiologicheskogo issledovaniia SSSR. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2005; 7 (4): 337–49 (in Russian).]
11. Anand V.K. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2004; 193: 3–5.
12. Payne SC, Benninger MS. *Staphylococcus aureus* is a major pathogen in acute bacterial rhinosinusitis: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (10): e121–7. <https://doi.org/10.1086/522763>
13. Колосов А.В., Гучев И.А., Кречикова О.И. Острый бактериальный риносинусит у военнослужащих: этиология, чувствительность к антибиотикам и эффективность антимикробной терапии. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2009; 11 (1): 14–21. [Kolosov A.V., Guchev I.A., Krechikova O.I. Ostryi bakterial'nyi rinosinit u voennosluhashchikh: etiologiya, chuvstvitel'nost' k antibiotikam i effektivnost' antimikrobnai terapii. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioter.* 2009; 11 (1): 14–21 (in Russian).]
14. Ryan D. Management of acute rhinosinusitis in primary care: changing paradigms and the emerging role of intranasal corticosteroids. *Prim Care Respir J* 2008; 17 (3): 148–55. <https://doi.org/10.3132/pcrj.2008.00050>
15. Schleimer RP, Kato A, Peters A et al. Epithelium, inflammation, and immunity in the upper airways of humans: studies in chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6 (3): 288–94. <https://doi.org/10.1513/pats.200808-088RM>
16. Berkowitz RB, Bernstein DI, LaForce C et al. 10.1513/pats.200808-088RM Onset of action of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 64–9.
17. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007; 62: 1078–84. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01522.x>
18. Ненасьева Н.М. Фликсоназе: новые возможности в терапии аллергического ринита. Практический врач. 1996; 5–6 (3); Вып. 2: 19–20. [Nenasheva N.M. Fluksonaze: novye vozmozhnosti v terapii allergicheskogo rinita. *Prakticheskii vrach.* 1996; 5–6 (3); Vyp. 2: 19–20 (in Russian).]
19. Brannan MD, Seiberling V, Cutler DL et al. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 97: 198.
20. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22 (1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(99\)70311-8](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70311-8)
21. Лещенко И.В. Место и значение способа доставки ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии больных бронхиальной астмой. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (3): 2–9. [Leshchenko I.V. Place and significance of the method of delivery of inhaled glucocorticosteroids in the treatment of patients with bronchial asthma. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (3): 2–9 (in Russian).]
22. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 648–54. <https://doi.org/10.1177/019459989811800514>
23. Wolthers OD. Relevance of pharmacokinetics and bioavailability of intranasal corticosteroids in allergic rhinitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2010; 4 (2): 118–23.

24. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22 (1): 1–12.
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дезринит. <https://teva.ru/uploads/catalog/files/5c015fd156464.pdf/> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui lekarstvennogo preparata Dezrinit. <https://teva.ru/uploads/catalog/files/5c015fd156464.pdf/> (in Russian).]
26. Ильина Н.И., Федоскова Т.Г., Астафьева Н.Г. и др. Терапевтическая сопоставимость препаратов Дезринит и Назонекс в решении вопросов контроля симптомов аллергического ринита. Результаты многоцентрового, открытого, рандомизированного, сравнительного исследования в параллельных группах. *Рос. аллергологический журн.* 2016; 3: 65–74.
- [Il'ina N.I., Fedoskova T.G., Astaf'eva N.G. et al. Terapevticheskaia sopostavimost' preparatov Dezrinit i Nazoneks v reshenii voprosov kontrolya simptomov allergicheskogo rinita. Rezul'taty mnogotsentrovogo, otkrytogo, randomizirovannogo, sravnitel'nogo issledovaniia v parallel'nykh gruppakh. *Ros. allergologicheskii zhurn.* 2016; 3: 65–74 (in Russian).]
27. Шахова Е.Г. Место топических глюкокортикостероидов в лечении риносинусита. *Вестн. оториноларингологии.* 2017; 82 (2): 70–3. [Shakhova E.G. Mesto topicheskikh gliukokortikosteroidov v lechenii rinosinusita. *Vestn. otorinolaringologii.* 2017; 82 (2): 70–3 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-7414-1293>

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф., каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-8617-0179>

Шевчик Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-0051-3792>

Золотова Анна Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-3700-7367>

Дедова Марица Георгиевна – ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-3835-1119>

Карпова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://0000-0002-8569-6590>

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://0000-0001-7414-1293>

Galina N. Nikiforova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-8617-0179>

Elena A. Shevchik – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-0051-3792>

Anna V. Zolotova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-3700-7367>

Marica G. Dedova – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-3835-1119>

Olga Iu. Karpova – D. Sci. (Med.), Prof. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://0000-0002-8569-6590>

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Диагностическое значение магнитно-резонансной томографии височных костей при болезни Меньера: клинический случай

В.М. Свистушкин^{✉1}, С.В. Морозова¹, Е.Г. Варосян¹, Е.А. Степанова², И.Т. Мухамедов³, Д.Б. Биданова¹

¹ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

³ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия

✉svvm3@yandex.ru

Аннотация

Диагностика и лечение болезни Меньера являются сложной задачей. Универсального метода диагностики данного заболевания в настоящее время нет. В основном выявление болезни Меньера базируется на характерной клинической картине и данных аудиометрического исследования. К дополнительным методам диагностики относятся дегидратационный тест и электрокохлеография. Магнитно-резонансная томография височных костей с контрастным усилением позволяет оценить степень эндолимфатического гидропса и ее распространенность. В статье описан клинический случай оценки эндолимфатического гидропса у пациента с болезнью Меньера до и после хирургического вмешательства на основании данных магнитно-резонансной томографии височных костей с контрастным усилением. Полученные результаты свидетельствуют о корреляции степени гидропса с клинической картиной.

Ключевые слова: болезнь Меньера, дренирование эндолимфатического мешка, эндолимфатический гидропс, магнитно-резонансная томография височных костей.

Для цитирования: Свистушкин В.М., Морозова С.В., Варосян Е.Г. и др. Диагностическое значение магнитно-резонансной томографии височных костей при болезни Меньера: клинический случай. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 63–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190642

Clinical Case

Diagnostic value of magnetic resonance imaging of inner ear in patient with Meniere's disease: case report

Valerii M. Svistushkin^{✉1}, Svetlana V. Morozova¹, Egine G. Varosyan¹, Elena A. Stepanova², Isa T. Mukhamedov³, Darima B. Bidanova¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russia;

³Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia

✉svvm3@yandex.ru

Abstract

Diagnosis and treatment of Meniere's disease is difficult. There is no gold standard for testing. The diagnosis of Meniere's disease is confirmed on a natural history and audiometric data. Further diagnostic methods include the dehydration test and electrocochleography. Magnetic resonance imaging (MRI) inner ear with intratympanic gadodiamid administration allows to assess the degree and prevalence of endolymphatic hydrops. This study describes a clinical case estimate MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease before and after surgery. Pertinent data of MRI of inner ear with appropriate correlations with disease patterns.

Key words: Meniere's disease, drainage of endolymphatic sac, endolymphatic sac surgery, magnetic resonance imaging inner ear, gadodiamid, vertigo.

For citation: Svistushkin V.M., Morozova S.V., Varosyan E.G. et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging of inner ear in patient with Meniere's disease: case report. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 63–66. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190642

Болезнь Меньера (БМ) – хроническое заболевание внутреннего уха с неясной этиологией и патогенезом. Распространенность составляет от 20 до 200 на 100 тыс. населения в разных странах. В связи со своеобразным и индивидуальным характером течения болезни истинную распространенность заболевания определить сложно. Заболевание чаще всего выявляется в экономически развитых странах, что, скорее всего, связано с лучшей диагностикой, помимо этого заболевание маскируется под другими вестибулярными расстройствами или неврологической патологией [1].

Развитие БМ связывают с формированием эндолимфатического гидропса, который возникает вследствие нарушения резорбции или гиперпродукции эндолимфы. Существующие современные методы исследования направлены на выявление эндолимфатического гидропса. Для установления диагноза БМ используют диагностические критерии, которые основаны на клинических проявлениях болезни и данных аудиометрии, эти критерии утверждены Американской академией оториноларингологов 1972, 1985, 1995 гг., последний пересмотр – 2015 г. Выделяют несомненную, достоверную, вероятную и возможную БМ.

Диагноз «несомненная БМ» ставится на основании гистологического подтверждения эндолимфатического гидропса у лиц, при жизни страдавших приступами головокружения, снижением слуха и шумом в ухе. Для достоверной БМ характерны 2 или более приступа головокружения длительностью 20 мин или дольше, снижение слуха по нейросенсорному типу, шум в ухе или заложенность уха, а также исключение других причин, объясняющих данные симптомы [1].

К наиболее распространенным дополнительным методам диагностики БМ относятся дегидратационный тест и электрокохлеография. Проведение дегидратационного теста приводит к уменьшению гидропса во внутреннем ухе, что аудиологически проявляется снижением порогов слуха. В качестве дегидратирующего агента применяют глицерин, ксилит, фуросемид, сорбит, маннит. Тест считается положительным, т.е. свидетельствует о наличии гидропса лабиринта, в том случае если отмечено улучшение восприятия звуковых стимулов на 10 дБ на 2 и более частотах спустя 2–3 ч и разборчивости речи на 12% после введения дегидратирующего вещества. Преимуществом теста являются его простота и доступность, но информативность

Степень эндолимфатического гидропса по данным МРТ по классификации Т. Nakashima The degree of endolymphatic hydrops according to data of MRI by T. Nakashima classification		
	Преддверие	Улитка
Отсутствует	Отношение объема эндолимфы к объему перилимфы $\leq 1:3$	Нет смещения мембраны Рейснера
Умеренный гидропс	Отношение объема эндолимфы к объему перилимфы $>1:3, \leq 1:2$	Объем эндолимфы не превосходит объема перилимфы
Значительный гидропс	Отношение объема эндолимфы к объему перилимфы $>1:2$	Объем эндолимфы превосходит объем перилимфы

составляет 50–70%, по данным разных авторов. Получение отрицательного результата не всегда свидетельствует об отсутствии гидропса. При проведении дегидратационного теста на начальных стадиях БМ положительный результат теста регистрируется в большинстве случаев, что говорит об обратимости гидропса. На поздних стадиях БМ при наличии высоких порогов слуха тест считается неинформативным. Противопоказанием к нему является индивидуальная непереносимость препарата [2].

Внутреннее ухо – сложно устроенный орган, который обладает биоэлектрической активностью, для его оценки применяется электрокохлеография. Впервые изменения потенциалов улитки у пациентов с БМ описал W. Gibson в 1977 г. На сегодняшний день широко применяется в клинической практике для уточнения диагноза БМ. При наличии эндолимфатического гидропса отмечается увеличение соотношения значения сумационного потенциала к значению потенциала активности нерва. Однако данное исследование не считается специфичным для БМ, поскольку эндолимфатический гидропс может быть проявлением других состояний. Несмотря на это, исследование простое, используется повсеместно, очень ценно в научных изысканиях [2, 3].

В последнее время для диагностики эндолимфатического гидропса широкую популярность набирает магнитно-резонансная томография (МРТ) височных костей с контрастным усилением. Преимуществом МРТ височных костей с контрастным усилением является прижизненная визуализация эндолимфатического гидропса. Использование контрастного усиления позволяет визуализировать отдельно перилимфатическое и эндолимфатическое пространства. Контрастное вещество, попадая в перилимфу, окрашивает ее в белый цвет. Сужение просвета перилимфатического пространства свидетельствует о наличии эндолимфатического гидропса [4]. Контрастное вещество может быть введено интратимпанально или внутривенно. При интратимпанальном введении контрастного вещества преддверие возможно увидеть через 1 ч, основной завиток улитки – через 7 ч, весь лабиринт, в зависимости от проницаемости круглого окна, – спустя 24 ч, таким образом, наиболее оптимальный период ожидания для проведения самого исследования – 24 ч. Предпочтительным является интратимпанальный путь введения, так как визуализация внутреннего уха становится более четкой. Для выполнения данного исследования МРТ-аппарат должен иметь следующие характеристики: сила магнитного поля 3 Тесла, многоканальная катушка (8–32 канала) [5].

Т. Nakashima и соавт. в 2009 г. предложили классификацию эндолимфатического гидропса, основываясь на 3-балльной шкале Нагоя (см. таблицу) [6].

В 1964 г. Schuknecht при исследовании секционного материала у лиц, при жизни страдавших БМ, описал рубцовые изменения перепончатого лабиринта. Разрывы и растяжения мембран в основном встречаются в области геликотермы, базального завитка улитки, маточки, саккулюса и эндолимфатического мешка. В более поздних исследованиях секционного материала гидропс лабиринта выявлялся у лиц, при жизни не страдавших вестибулярной дисфункцией [7]. Rauch и соавт. в 1989 г. описывали изменения саккулюса во всех материалах, где выявлен эндолимфатический гидропс. Таким образом, появилась теория о саккулярной дисфункции в развитии БМ. В исследовании

A. Venkatasamy и соавт. (2017 г.) обнаружено, что в большинстве случаев у пациентов с БМ по данным МРТ отмечается удлинение или расширение саккулюса [8]. Исходя из саккулярной теории A. Attué и соавт. (2016 г.) предложили методику оценки морфологии саккулюса, характерной для БМ по данным МРТ височных костей, авторы определяли SURI – отношение объема саккулюса и объема утрикулюса в сагиттальной проекции. Пациентов разделяли на 3 группы:

- степень 0 – нет аномалии;
- степень 1 – SURI <1 ;
- степень 2 – саккулюс не виден.

Степень 1 выявлена у 15 пациентов из 30 с БМ, у 30 здоровых лиц не выявлено аномалии. Специфичность SURI – 100%, чувствительность – 50%. Использование полуколичественного метода оценки эндолимфатического гидропса и оценки морфологии саккулюса повышает точность диагностики БМ [9].

МРТ височных костей с контрастным усилением применяли для оценки эффективности лечения. A. Sepahdari и соавт. (2015 г.) исследовали 7 пациентов с БМ, у которых выявлен эндолимфатический гидропс по данным МРТ височных костей с внутривенным контрастным усилением. Пациенты получали ацетазоламид в дозировке 250 мг ежедневно, средняя продолжительность лечения – 4,5 мес. После проведенного курса, в среднем через 7 мес, выявлено уменьшение гидропса лабиринта. Клинически на фоне длительного приема ацетазоламида у пациентов приступов головокружения не отмечалось. Авторы делают вывод, что применение МРТ височных костей с контрастным усилением служит «биомаркером» заболевания, а также метод дает возможность количественной оценки эффективности лечения [10]. A. Uno и соавт. (2013 г.) проводили МРТ височных костей с контрастным усилением пациентам с БМ до и через 6 мес после хирургического вмешательства – дренирование эндолимфатического мешка. В исследование были включены 7 пациентов с односторонней БМ. До операции у них отмечался кохлеарный и преддверный гидропс. После операции у 2 пациентов зафиксировано отсутствие гидропса. У одного больного отмечены отсутствие гидропса в улитке и незначительное уменьшение преддверного гидропса. У одного пациента зафиксировано незначительное уменьшение кохлеарного и преддверного гидропса на 10–15%. У оставшихся 3 лиц гидропс сохранился. Во всех случаях в период наблюдения приступов головокружения не наблюдалось. По заключению авторов, применение МРТ височных костей позволило выявить уменьшение степени гидропса лабиринта после дренирования эндолимфатического мешка [11]. F. Liu и соавт. (2014 г.) описали 5 пациентов с БМ, которым выполнена декомпрессия эндолимфатического мешка. У всех пациентов по данным МРТ височных костей с транстимпанальным контрастным усилением отмечено уменьшение объема эндолимфатического пространства через 3 мес после операции [12]. R. Gürkov и соавт. (2013 г.) проводили МРТ височных костей с интратимпанальным контрастным усилением до и после использования бетагистина 48 мг/сут пациентам с БМ и не выявили уменьшения гидропса. Авторы сделали вывод, что стандартная дозировка бетагистина не оказывает влияние на степень эндолимфатического гидропса, и рекомендуют увеличить дозировку препарата до 144 или 148 мг еже-

дневно [13]. Y. Zhang и соавт. (2016 г.) также опубликовали результаты изменения степени эндолимфатического гидропса у пациентов с БМ, перенесших дренирование эндолимфатического мешка. В исследование были включены 13 пациентов. Всем участникам проводилась МРТ височных костей с интратимпанальным контрастным усилением. В послеоперационном периоде при проведении МРТ у 13 пациентов преддверный гидропс не изменился, у 2 отмечено отсутствие кохлеарного гидропса [14].

Лечение пациентов с БМ является сложной задачей и направлено на купирование приступов головокружения и их профилактику, которая включает в себя изменение образа жизни, соблюдение низкосолевой диеты, длительный прием бетагистина (суточная дозировка 48 мг), курсовое применение диуретиков. Купирование приступа головокружения достигается путем применения вестибулолитических препаратов на короткие сроки. Важным компонентом лечения БМ является вестибулярная адаптация [1, 2, 7].

При неэффективности курса консервативного лечения на протяжении 6 мес проводится хирургическое лечение, наиболее распространенным и щадящим методом которого является дренирование эндолимфатического мешка. Эффективность операции составляет 70–90%, по данным разных авторов [1, 2].

Приводим клинический пример лечения пациента с БМ.

Клинический случай

Пациент А, 56 лет, обратился в Клинику болезней уха, горла и носа УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» в марте 2018 г. с жалобами на снижение слуха на левое ухо, шум в левом ухе, эпизоды головокружения вращательного характера.

Из анамнеза известно, что снижение слуха на левое ухо пациент отмечал около 6 лет. С 2016 г. присоединились жалобы на приступы головокружения длительностью 4–5 ч вращательного характера с частотой 1 раз в месяц. Лечился у невролога по месту жительства с кратковременным эффектом. В 2017 г. впервые консультирован отоневрологом, установлен диагноз «достоверная БМ». На фоне проводимой стандартной терапии у пациента сохранялись приступы головокружения.

При поступлении: состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Пульс ритмичный с частотой 72 в минуту. Дыхание везикулярное, прослушивается по всем полям. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Диурез адекватный.

Локальный статус: AS=AD – околоушная, заушная область не изменена, при пальпации безболезненна. При отоскопии – наружное слуховое отверстие широко открыто, барабанная перепонка серая, опознавательные знаки контурируются. Слуховые трубы проходимы при пробе Вальсальвы. Шепотная речь – 6/0,5 м, разговорная – более 6/3 м. Проба Вебера – латерализация вправо. Проба Ринне положительная с двух сторон. Остальные ЛОР-органы без особенностей.

Вестибулярный статус: спонтанный нистагм горизонтальный 1-й степени влево, мелкоамплитудный (в период обострения). Пальценосовая проба в норме. В позе Ромберга устойчив. Адиадохокinesis отсутствует. Прессорная проба отрицательная.

Неврологический статус: пациент в сознании, контактен, в пространстве и времени ориентирован правильно. Менингеальных знаков нет. Лицо симметричное. Девиации языка нет. Глазные щели симметричные. Зрачки симметричные. Сухожильные рефлексы живые. Травмы головы и шеи отрицает.

При проведении тональной пороговой аудиометрии выявлено снижение слуха на левое ухо по нейросенсорно-

му типу (тугоухость 2-й степени) на низких и средних частотах.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии: сосцевидные отростки пневматического строения, полости среднего уха воздушны. Структуры внутреннего уха не изменены.

На МРТ головного мозга выявлены единичные очаговые изменения вещества мозга дисциркуляторно-дистрофического характера. Вариант развития Виллизиева круга в виде левосторонней задней трифуркации.

По данным экстратимпанальной электрокохлеографии выявлены признаки гидропса левого лабиринта (отмечено увеличение SP/AP до 0,49).

Пациенту выполнено МРТ височных костей. Исследование проводилось на высокопольном магнитно-резонансном аппарате с силой магнитного поля 3 Тесла в режимах T1, T2, 3D FLAIR после интратимпанального введения 8-кратно разведенного контрастного вещества (гадолиния) за 24 ч до исследования. В ходе исследования выявлен умеренный гидропс преддверия.

Учитывая сохранение приступов головокружения на фоне проводимой консервативной терапии, пациенту выполнено хирургическое лечение – дренирование эндолимфатического мешка слева. Первым этапом осуществлена расширенная антростома, выделен синодуральный угол, максимально широко выделен сигмовидный синус. Идентифицирован горизонтальный полукружный канал, короткий отросток наковальни, затем задний полукружный канал. После идентификации анатомических ориентиров обнажена твердая мозговая оболочка в проекции задней черепной ямки в пределах треугольника Траутманна. Далее обнаружен эндолимфатический мешок, освобожден от костной стенки. Выделен эндолимфатический проток, в его просвет установлена силиконовая пластина. Рана послойно ушита. Пациент операцию перенес удовлетворительно.

В послеоперационном периоде спонтанной вестибулярной симптоматики не выявлено. Пареза мимической мускулатуры лица не зафиксировано. На 7-е сутки сняты швы, послеоперационная рана зажила первичным натяжением. При проведении контрольной аудиометрии на 10-е сутки слух на левое ухо остался без изменений.

За период наблюдения приступов головокружения у пациента не отмечалось, слух не изменился, шум остался прежним, как на дооперационном этапе.

Спустя 6 мес после хирургического вмешательства пациенту повторно выполнена МРТ височных костей с интратимпанальным контрастным усилением – выявлено четкое контрастирование всех отделов преддверия, улитки, что свидетельствует об отсутствии гидропса лабиринта.

Заключение

Полученные результаты МРТ височных костей с интратимпанальным контрастным усилением коррелируют с данными клинической картины. МРТ височных костей с интратимпанальным контрастным усилением возможно использовать для подтверждения диагноза и оценки эффективности лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. и др. Клинические рекомендации. Болезнь Меньера. М. – СПб., 2016.
[Kriukov A.I., Kunel'skaia N.L., Garov E.V. et al. Clinical recommendations. Meniere's disease. Moscow – Saint Petersburg, 2016 (in Russian).]

2. Замерград М.В., Мельников О.А. Болезнь Меньера. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 1: 5–8.
[Zamergrad M.V., Mel'nikov O.A. Bolezni' Men'era. Nevrologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika. 2011; 1: 5–8 (in Russian).]
3. Gibson WP. The Clinical Uses of Electrocochleography. Front Neurosci 2017; 11.
4. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M et al. Visualization of Endolymphatic Hydrops in Patients With Meniere's Disease. Laryngoscope 2007; 117 (3): 415–20.
5. Naganawa S, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance. Japan J Radiol 2014; 32 (4): 191–204.
6. Nakashima T et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. Acta Otolaryngol (Suppl.) 2009; 129: 5–8.
7. Бойко Н.В., Кунельская Н.Л. Современные проблемы болезни Меньера. Вестн. оториноларингологии. 2016; 81 (5): 89–93.
[Boiko N.V., Kunel'skaia N.L. Sovremennye problemy bolezni Men'era. Vestn. otorinolaringologii. 2016; 81 (5): 89–93 (in Russian).]
8. Venkatasamy A, Veillon F, Fleury A et al. Imaging of the sacculle for the diagnosis of endolymphatic hydrops in Meniere disease, using a three-dimensional T2-weighted steady state free precession sequence: Accurate, fast, and without contrast material intravenous injection. Eur Radiol Exp 2017; 1: 14.
9. Attyé A, Eliezer M, Boudiaf N et al. MRI of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease: a case-controlled study with a simplified classification based on saccular morphology. Eur Radiol 2016; 27 (8): 3138–46.
10. Sepahdari AR, Vorasubin N, Ishiyama G, Ishiyama A. Endolymphatic Hydrops Reversal following Acetazolamide Therapy: Demonstration with Delayed Intravenous Contrast-Enhanced 3D-FLAIR MRI. Am J Neuroradiol 2015; 37 (1): 151–4.
11. Uno A, Imai T, Watanabe Y et al. Changes in endolymphatic hydrops after sac surgery examined by Gd-enhanced MRI. Acta Oto-Laryngologica 2013; 133 (9): 924–9.
12. Liu F, Huang W, Chen Q et al. Noninvasive evaluation of the effect of endolymphatic sac decompression in Ménière's disease using magnetic resonance imaging. Acta Oto-Laryngol 2014; 134 (7): 666–71.
13. Gürkov R, Flatz W, Keeser D et al. Effect of standard-dose Betahistine on endolymphatic hydrops: an MRI pilot study. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol 2013; 270 (4): 1231–5.
14. Zhang Y, Cui Y, Hu Y et al. Changes in endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging after sac surgery. J Huazhong Univers Sci Technol [Med Sci] 2016; 36 (5): 736–40.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Варосян Егине Гаригеновна – канд. мед. наук, ассистент каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины, врач оториноларингологического отд-ния УКБ №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: egine.varosyan@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-6578-4905>

Степанова Елена Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. лучевой диагностики ФУВ, врач отд-ния РКТ и МРТ рентгеновского отд. ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: stepanova-moniki@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-9037-0034>

Мухамедов Иса Туктарович – д-р мед. наук, гл. специалист отд. заболеваний уха ФГБУ НКЦО. E-mail: atal@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-3514-9417>

Биданова Дарима Буянтуевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alex-bid@mail.ru; ORCID: <https://0000-0001-5401-4350>

Valerii M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: svvm3@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Egine G. Varosyan – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: egine.varosyan@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-6578-4905>

Elena A. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute. E-mail: stepanova-moniki@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-9037-0034>

Isa T. Mukhamedov – D. Sci. (Med.), Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology. E-mail: atal@mail.ru; ORCID: <https://0000-0002-3514-9417>

Darima B. Bidanova – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alex-bid@mail.ru; ORCID: <https://0000-0001-5401-4350>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Преимущества комплексного лечения пациентов с сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза

С.В. Морозова[✉], Л.А. Кеда, О.И. Попова

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

[✉]doctormorozova@mail.ru

Аннотация

По эпидемиологическим данным, сенсоневральная тугоухость (СНТ) имеет широкую распространенность, особенно в промышленно развитых странах. СНТ характеризуется и большим числом этиологических факторов и классифицируется по нескольким показателям: выраженности потери слуха, времени возникновения, характеру течения и стороне поражения. Обследование пациента с жалобами на снижение слуха включает в себя аудиологическое исследование, изучение липидного профиля, для исключения органического поражения головного мозга применяются магнитно-резонансная и компьютерная томография. Большое распространение имеет сосудистый генез СНТ. Есть данные о наследственной предрасположенности к сосудистой этиологии острой СНТ, а также о высокой распространенности дислипидемии среди данной группы пациентов. Ноотропный препарат Глиатилин, действующим веществом которого является холина альфосцерат, активно применяется в неврологической практике и обладает высокой активностью в восстановлении холинергической передачи и стабилизирует мембраны нейронов. Применение этого препарата при ангиогенной СНТ позволит повысить эффективность лечебных мероприятий при данной патологии.

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, ноотропные препараты, холина альфосцерат, Глиатилин.

Для цитирования: Морозова С.В., Кеда Л.А., Попова О.И. Преимущества комплексного лечения пациентов с сенсоневральной тугоухостью сосудистого генеза. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 67–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190629

Best Practice

Advantages of complex treatment in patients with sensorineural hearing loss of vascular genesis

Svetlana V. Morozova[✉], Lina A. Keda, Oksana I. Popova

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

[✉]doctormorozova@mail.ru

Abstract

According to epidemiological data, sensorineural hearing loss (SHL) is widespread, especially in industrialized countries. SHL has a high prevalence and a large number of etiological factors and is classified according to several indicators: the severity of hearing loss, the time of occurrence, the nature of the course and the side of the lesion. Examination of a patient with complaints of hearing loss includes an audiological examination, the study of the lipid profile, to exclude organic brain damage, magnetic resonance and computed tomography is used. Vascular genesis of SHL is widespread. There is evidence of hereditary predisposition to vascular etiology of acute SHL, as well as a high prevalence of dyslipidemia among this group of patients. Nootropic drug Gliatiline, the active substance of which is choline alfoscerate, is actively used in neurological practice and has a high activity in restoring cholinergic transmission and stabilizes neuronal membranes. The use of this drug in angiogenic SHL will increase the effectiveness of therapeutic measures in this pathology.

Key words: sensorineural hearing loss, nootropic drugs, choline alfoscerate, Gliatiline.

For citation: Morozova S.V., Keda L.A., Popova O.I. Advantages of complex treatment in patients with sensorineural hearing loss of vascular genesis. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 67–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190629

Распространенность, этиология и классификация сенсоневральной тугоухости

По эпидемиологическим данным, около 6% населения планеты страдает снижением или потерей слуха. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения 360 млн людей во всем мире страдают тугоухостью различной этиологии, в России этот показатель составил 13 млн. При этом доля сенсоневральной тугоухости (СНТ) составляет 74%, и число пациентов с данной патологией постоянно растет [1–4].

СНТ (нейросенсорная, перцептивная) – форма снижения слуха вплоть до полной глухоты, характеризующаяся поражением звуковоспринимающего отдела слухового анализатора. Поражение может возникнуть на любом уровне – от рецепторных клеток улитки (кортиева органа) до центральных структур головного мозга. СНТ имеет большую распространенность и большое количество этиологических факторов [1].

1. Инфекционные заболевания. Чаще всего снижение слуха наблюдается после поражения вирусом гриппа, кори, а также после скарлатины, дифтерии и сифилиса.
2. Токсические воздействия, в том числе ятрогенной природы: ототоксические препараты (аминогликозиды, петлевые диуретики, химиотерапевтические препараты).
3. Генетические факторы или наследственная предрасположенность – 75% случаев наследственной тугоухости отно-

сится к рецессивным несиндромальным нарушениям слуха, т.е. отсутствует поражение других органов и систем, связанное с тугоухостью и передающееся по наследству [5].

4. Поражения шейного отдела позвоночника, например, спондилез, спондилолистез шейного отдела позвоночника.
5. Патология органов кровообращения: гипертоническая, ишемическая болезнь, нарушения мозгового кровообращения и др.
6. Возрастное снижение слуха, или пресбиакүзис [4].

СНТ классифицируется по нескольким показателям: выраженности потери слуха, времени возникновения, характеру течения и стороне поражения.

Выделяют 5 степеней снижения слуха (см. таблицу).

По времени возникновения СНТ делится на внезапную (снижение слуха наступило не более 12 ч назад); острую (от 1–3 сут до 1 мес); подострую (снижение слуха, продолжающееся от 1 до 3 мес); хроническую (снижение слуха сохраняется более 3 мес). Также по характеру течения СНТ делится на стабильную, обратимую и прогрессирующую. Снижение слуха может быть односторонним и двусторонним [1].

Диагностика СНТ

В диагностике сенсоневральной потери слуха крайне важное значение имеет грамотный сбор жалоб и анамнеза. При сборе жалоб важно выявить наличие или отсутствие

Значения порогов слышимости при разной степени СНТ Values of hearing thresholds at different levels of sensorineural hearing loss	
Степень тугоухости	Среднее значение порогов слышимости по воздуху на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц (дБ)
1-я	26–40
2-я	41–55
3-я	56–70
4-я	71–90
5-я (глухота)	≥90

сопряженного со снижением слуха ушного шума либо наличие вестибулярной симптоматики – головокружения, шаткости походки. При жалобе пациента на снижение слуха необходимо выяснить, на каких частотах (высоких, низких, средних) более выражена потеря слуха, снижен ли слух на одно ухо или процесс является двусторонним. Кроме того, следует уделить особое внимание наличию неврологической симптоматики у пациента: головной боли, парестезии, мышечной слабости, нарушения зрения.

При сборе анамнеза необходимо выяснить, как давно пациент наблюдает снижение слуха и как менялся характер снижения слуха со временем (были ли эпизоды прогрессирования тугоухости или, наоборот, улучшения), а также вероятную причину возникновения тугоухости. Следует спросить, наблюдалось ли у пациента какое-либо инфекционное заболевание незадолго до появления снижения слуха, какие лекарственные препараты он принимает на постоянной основе и начал ли он прием каких-либо новых лекарственных средств. Также важное значение имеет наследственная предрасположенность к снижению слуха у пациента: имеются ли в его семье люди с врожденной или приобретенной тугоухостью, глухотой. Этиология снижения слуха могут выявить такие данные анамнеза, как воздействие сильного шума (акустическая травма) или попадание воды в ухо.

При осмотре пациента важно обращать внимание на симметричность лица для исключения возможного острого нарушения мозгового кровообращения. Обязательным является проведение отоскопии, в том числе отомикроскопии. При СНТ, как правило, выявляется нормальная отоскопическая картина.

Лабораторная диагностика включает в себя общий анализ крови, определение гормонального статуса, биохимический анализ крови, в том числе обязательно исследование липидного профиля [1].

Постановка диагноза СНТ невозможна без исследования шепотной и разговорной речи, камертональных проб. Обязательным является проведение проб Ринне и Вебера. Далее пациент направляется к аудиологу, сурдологу для проведения тональной пороговой аудиометрии [3]. При необходимости исследование проводят с расширением диапазона исследуемых частот. Также при проведении аудиометрии прибегают к методу «маскировки». В лучше слышащее ухо подается «белый шум», который исключает переслушивание здоровым ухом звуков, подаваемых в хуже слышащее ухо. Для СНТ характерны нисходящий тип аудиограммы и отсутствие костно-воздушного разрыва.

При обследовании пациента с СНТ важно исключить наличие поражения среднего уха при помощи лучевых методов диагностики (компьютерная томография височных костей), а также импедансометрии. Тимпанометрия и исследование акустических рефлексов позволяют исключить вовлеченность в процесс структур среднего уха – слуховых косточек, слуховой трубы. При односторонней тугоухости с целью исключения органического поражения (акустическая невринома, опухоль) рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с визуа-

лизацией мосто-мозжечковых углов и задней черепной ямки [6, 7].

Так как в большинстве случаев СНТ протекает с вестибулярной симптоматикой, очень важным является проведение отоневрологического осмотра, включающего в себя стабилметрическое исследование и проведение вращательной пробы, что позволяет выявить поражение ретролабиринтных вестибулярных структур [8].

Обязательными являются консультации терапевта, невролога, особенно при острой СНТ с наличием сопутствующих патологий [1].

СНТ сосудистого генеза

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний объясняет большую долю пациентов с СНТ сосудистого генеза. В 2009 г. опубликовано когортное исследование, в которое вошли 1168 пациентов с низкочастотной СНТ. При подробном анализе анамнеза лиц с данной патологией выявлена корреляция между фоновым сердечно-сосудистым заболеванием (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и развитием СНТ. Авторами сделан вывод, что пациенты с перенесенными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными катастрофами входят в группу риска по СНТ, в связи с чем им необходимо проведение аудиологического исследования в качестве скринингового для выявления указанных рисков [9].

В 2011 г. опубликованы результаты исследования, в котором в течение многих лет пациенты с разными формами СНТ подвергались всестороннему обследованию, в том числе тщательному анализу липидного профиля, реологических свойств крови и исследованию брахиоцефальных сосудов. Результаты исследования показали, что при СНТ имеет место нарушение микроциркуляции в области улитки и лабиринта, это ведет к нарушению метаболизма нейроэпителлия и нервных волокон, что приводит к гибели волосковых клеток. У большей части пациентов с СНТ выявлено нарушение обмена липидов: увеличение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, коэффициент атерогенности превышал нормальные значения в 2,4 раза. Авторами сделан вывод, что лечение СНТ исходя из данных результатов должно заключаться в улучшении гемореологии, метаболизма клеток головного мозга и усилении регенераторных процессов [4].

В 2003 г. в Санкт-Петербурге проводилось исследование наследственной предрасположенности к сосудистым факторам риска развития СНТ. В исследование вошли 159 пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью, развившейся на фоне гипертонического криза или гипертонической болезни. Сосудистый генез потери слуха подтверждался результатами реоэнцефалографии, на которой выявлены повышение тонуса сосудов, снижение пульсового кровенаполнения, а также сосудистая застой в вертебробазилярном бассейне. Отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии имели 86% пациентов с острой СНТ. У 22 человек исследовали особенности распределения HLA-антигенов 1 и 2-го класса; 13 пациентов с СНТ и отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям имели более высокую частоту встречаемости антигена В38, а также специфичность аллели DRB1*11, чем в основной группе. Таким образом, при наличии антигена В38 и аллели DRB1*11 и отягощенным семейным анамнезом по сердечно-сосудистой патологии риск возникновения острой СНТ возрастает в 5 раз [10].

Кроме того, исследование, проведенное в Германии в 2006 г., показало, что среди пациентов с острой СНТ выявлены полиморфизм гена GPIa C807T, более высокий уровень фибриногена в крови и приверженность курению, в отличие от данных у пациентов контрольной группы [11]. Еще одна работа, посвященная роли микроциркуляции в развитии тугоухости, показала, что при прекращении кро-

воснабжения в области улитки (например, после окклюзии сосудов при удалении опухоли) может возникнуть полное ее окостенение [12].

Важное значение имеет развитие СНТ на фоне острого нарушения мозгового кровообращения. В 2016 г. проводилось исследование, в которое вошли 66 пациентов с ишемическим инсультом легкой степени тяжести, которые находились на стационарном лечении. Возраст пациентов варьировал от 37 до 67 лет. Пациенты обследованы оториноларингологом, основные жалобы представлены головокружением, шумом в ушах и нарушением разборчивости речи. Всем пациентам проведена тональная пороговая аудиометрия, по данным которой 47% пациентов имели нарушение слуха, преимущественно одностороннюю СНТ 1-й степени [13]. По данным другого исследования наличие СНТ 3–4-й степени является признаком неблагоприятного прогноза острого нарушения мозгового кровообращения [14].

Таким образом, основными патогенетическими механизмами развития СНТ сосудистого генеза являются нарушение микроциркуляции и гипоксия в ткани головного мозга и области внутреннего уха, что требует комплексного подхода к терапии и назначения препаратов, улучшающих энергетический обмен, микроциркуляцию, и антиоксидантов. Нейропротекторы могут использоваться в составе комплексной терапии ангиогенной СНТ, оказывая двойной эффект: улучшение метаболических процессов в головном мозге и восстановление синаптической передачи в слуховом анализаторе.

Лечение СНТ

При острой СНТ показаны экстренная госпитализация в стационар и соблюдение лечебно-охранительного режима. Пациенту не рекомендовано воздействие сильных шумов и вибрации.

Основным методом лечения является инфузионная терапия. Как правило, лечение проводят с применением системных глюкокортикостероидов (чаще всего дексаметазона) внутривенно капельно по убывающей схеме, начиная с 24 мг. Курс лечения составляет 10 дней [1].

Также возможно транстубарное или интратимпанальное введение дексаметазона, что минимизирует количество системных реакций на применение гормонального препарата [15]. При ишемическом генезе острой СНТ показано назначение антигипоксических и антиоксидантных препаратов парентерально, таких как этилметилгидроксипиридина сукцинат 5%

[1]. Также целесообразно проведение рефлексотерапии (классическая акупунктура) курсом в 10 сеансов с возможным повторением курса через 1, 2 и 3 мес [8]. Кроме того, для лечения СНТ, в том числе сопровождающейся ушным шумом, возможно использование баротерапии – небольшого давления смеси кислорода и воздуха в условиях барокамеры, что оказывает положительный эффект при ангиогенной тугоухости [16].

После проведения курса инфузионной терапии показан переход на таблетированные формы лекарственных средств групп вазоактивных препаратов, антиоксидантов, антигипоксических средств и ноотропов. При лечении хронической СНТ также рекомендованы препараты, улучшающие клеточный метаболизм и микроциркуляцию [1]. Среди ноотропных препаратов особое место занимает холи-

на альфосцерат, являющийся действующим веществом оригинального препарата Глиатилин производства компании «Италфармако» (Италия). Глиатилин выпускается в форме капсул по 400 мг и в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения с содержанием активного вещества 1000 мг, а также в виде раствора для приема внутрь во флаконах 7 мл 600 мг. Стандартный курс лечения составляет 10 дней по 1000 мг внутривенно или внутримышечно, далее – 1200 мг/сут в виде капсул или в виде раствора для приема внутрь – 3 мес.

Глиатилин активно применяется в лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением микроциркуляции и кровообращения в головном мозге, оказывает выраженное нейропротективное действие. Фармакологический эффект Глиатилина обусловлен

стимуляцией синтеза ацетилхолина и фосфатидилхолина (фосфолипидов мембран), что улучшает передачу сигналов холинергических нейронов, эластичность мембран и функцию рецепторов. Кроме того, Глиатилин усиливает процессы метаболизма в головном мозге и активизирует структуры ретикулярной формации [17]. Данные свойства препарата делают его полезным в комплексном лечении СНТ, особенно сосудистого генеза [18].

Заключение

Таким образом, крайне важны выявление сосудистых факторов риска развития острой нейросенсорной тугоухости, своевременное начало лечения и комплексный подход к терапии. Ноотропный препарат Глиатилин, действующим веществом которого является холина альфосцерат, активно применяется в неврологической практике и обладает высокой активностью в восстановлении холинергической системы головного мозга и передаче сигналов через синапс, а также нейропротекторными свойствами. Применение этого препарата при ангиогенной СНТ позволит повысить эффективность лечебных мероприятий при данной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Сенсоневральная тугоухость у взрослых. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, 2016; с. 3–26.
[Sensonevral'naya tugoukhost' u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Natsional'naya meditsinskaya assotsiatsiya otorinolaringologov, 2016; p. 3–26 (in Russian).]
2. Тавартиладзе Г.А. Клиническая аудиология. М.: Медицина, 2013.
[Tavartkiladze G.A. Clinical Audiology. Moscow: Meditsina, 2013 (in Russian).]
3. Лопотко А.И. и др. Практическое руководство по сурдологии. СПб.: Диалог, 2008.
[Lopotko A.I. et al. Practical Guide to Audiology. Saint Petersburg: Dialog, 2008 (in Russian).]
4. Кунельская Н.Л. Реабилитация пациентов с различными формами нейросенсорной тугоухости. РМЖ. 2011; 24: 1478.
[Kunel'skaya N.L. Reabilitatsiya patsientov s razlichnymi formami neirosensornoj tugoukhosti. RMZh. 2011; 24: 1478 (in Russian).]
5. Van Camp G et al. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. Am J Hum Gen 1997; 60: 758–64.
6. Тавартиладзе Г.А. Функциональные методы исследования слухового анализатора. В кн.: Оториноларингология. Национальное руководство. Под ред. В.Т.Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Гл. 5; с. 113–49.
[Tavartkiladze G.A. Functional research methods of the auditory analyzer. In the book: Otorinolaryngology. National leadership. Ed. V.T.Palchuna. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Ch. 5; p. 113–49 (in Russian).]
7. Novak MA. Hearing loss in neurotologic diagnosis. In: Neurotology by Jackler RK, Brackmann DE. Copyright by Mosby, 1994; p. 131–44.
8. Морозова С.В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения. РМЖ. 2001; 15: 662.
[Morozova S.V. Neirosensornaia tugoukhost': osnovnye printsipy diagnostiki i lecheniia. RMZh. 2001; 15: 662 (in Russian).]
9. Friedland DR, Cederberg C, Tarima S. Audiometric pattern as a predictor of cardiovascular status: Development of a model for assessment of risk. Laryngoscope 2009; 119 (3): 473–86. DOI: 10.1002/lary.20130
10. Беличева Э.Г., Линьков В.И. Генетическая обусловленность сосудистого фактора риска развития острой сенсоневральной тугоухости. Рос. оториноларингология. 2003; 2 (5): 73–6.
[Belicheva E.G., Lin'kov V.I. Geneticheskaya obuslovlennost' sosudistogo faktora riska razvitiia ostroi sensonevral'noi tugoukhosti. Ros. otorinolaringologiya. 2003; 2 (5): 73–6 (in Russian).]
11. Rudack C et al. Vascular risk factors in sudden hearing loss. Thromb Haemost 2006; 95 (3): 454–61. DOI: 10.1160/TH05-08-0554
12. Belal A. Pathology of vascular sensorineural hearing impairment. Laryngoscope. 1980; 90: 1831–9. DOI: 10.1288/00005537-198011000-00011
13. Левина М.А., Борзов Е.В., Ястребцева И.П. Кохлеарный синдром у пациентов в раннем восстановительном периоде первичного ишемического инсульта легкой степени тяжести. Вестн. Ивановской мед. академии 2016; 21 (3): 28–31.
[Levina M.A., Borzov E.V., Iastrebtseva I.P. Kokhlearnyi sindrom u patsientov v ranнем vosstanovitel'nom periode pervichnogo ishemicheskogo insul'ta legkoi stepeni tiazhesti. Vestn. Ivanovskoi med. akademii 2016; 21 (3): 28–31 (in Russian).]
14. Никулина Г.М., Рымша М.А. Прогностическое значение функции слуха на фоне ишемического инсульта. Вестн. оториноларингологии. 2005; 4: 9–11.
[Nikulina G.M., Rymsha M.A. Prognosticheskoe znachenie funktsii slukha na fone ishemicheskogo insul'ta. Vestn. otorinolaringologii. 2005; 4: 9–11 (in Russian).]
15. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Гергиев В.Ф. и др. Эффективность интратимпанального введения дексаметазона в лечении острой сенсоневральной тугоухости. Мед. совет. 2019; 8: 89–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-89-93>
[Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Gergiev V.F. et al. Effektivnost' intratimpanal'nogo vvedeniia deksametazona v lechenii ostroi sensonevral'noi tugoukhosti. Med. sovet. 2019; 8: 89–93. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-89-93> (in Russian).]
16. Тролль В.Г. и др. Роль методов баротерапии и интервальной гипоксической тренировки в лечении сенсоневральной тугоухости. Рос. оториноларингология. 2008; 1: 392–5.
[Troll V.G. et al. Rol' metodov baroterapii i interval'noi gipoksicheskoi trenirovki v lechenii sensonevral'noi tugoukhosti. Ros. otorinolaringologiya. 2008; 1: 392–5 (in Russian).]
17. Инструкция к применению препарата Глиатилин. №П N011966/01, 2007-12-17 Italfarmaco (Италия).
[Instruktsiia k primeneniui preparata Gliatilin. №P N011966/01, 2007-12-17 Italfarmaco (Italia) (in Russian).]
18. Одинак М.М. Высокий уровень эффективности и безопасности делает Глиатилин препаратом выбора в лечении ХНМК. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2015; 2: 101–2.
[Odinak M.M. Vysokii uroven' effektivnosti i bezopasnosti delaet Gliatilin preparatom vybora v lechenii KhNMK. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M.Bekhtereva. 2015; 2: 101–2 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозова Светлана Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Кеда Лина Алексеевна – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5534-8464>

Попова Оксана Ивановна – врач аудиометрического и вестибулометрического отделения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Svetlana V. Morozova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: doctormorozova@mail.ru; ORCID: <https://0000-0003-1458-6279>

Lina A. Keda – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: linatoporkova94@gmail.com; ORCID: <https://0000-0002-5534-8464>

Oksana I. Popova – doctor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Изменение показателей белков острой фазы в процессе лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом

Р.Ю. Абдуллаев^{✉1}, О.Г. Комиссарова^{1,2}, О.О. Бережная^{1,2}, В.В. Романов¹

¹ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

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

[✉]rizvan0403@yandex.ru

Аннотация

Цель. Изучение динамики показателей белков острой фазы (БОФ) в процессе комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с разными типами сахарного диабета (СД), до начала и в процессе лечения.

Материалы и методы. Обследованы 100 больных туберкулезом легких, которые были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 40 больных туберкулезом легких в сочетании с СД 1-го типа. Вторую группу составили 60 больных туберкулезом легких в сочетании с СД 2-го типа. Определяли уровень С-реактивного белка, сывороточного амилоидного белка А, α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина и фибриногена. Исследования проводили до начала и далее ежемесячно на протяжении первых 6 мес комплексного лечения.

Результаты. К исходу 6-месячного срока эффективного лечения уровень большинства БОФ у пациентов с обоими типами СД нормализовался, но сохранялось умеренное повышение α_1 -АТ, свидетельствующее о незавершенности воспалительного процесса и, возможно, связанное с активацией реакций ограниченного протеолиза в ходе репаративных процессов. При этом отдельные показатели изменялись у больных с разными типами СД с различной скоростью. Нормализация большинства реактантов острой фазы в ходе эффективного лечения у пациентов с СД 2-го типа была более медленной. Различная скорость снижения и нормализация отдельных БОФ у пациентов с разными типами СД, по-видимому, была связана с особенностями затихания у них защитных реакций организма по мере преодоления инфекционной агрессии и рассасывания воспалительного субстрата. При неэффективном лечении положительная динамика С-реактивного белка и сывороточного амилоидного белка А была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели α_1 -АТ и гаптоглобина не менялись на протяжении всего срока лечения.

Выводы. Было установлено, что у больных с сочетанной патологией динамика изменения показателей БОФ была прямо связана с их эффективностью.

Ключевые слова: туберкулез, сахарный диабет, реактанты острой фазы, С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген.

Для цитирования: Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Бережная О.О., Романов В.В. Изменение показателей белков острой фазы в процессе лечения больных туберкулезом легких, сочетанным с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190321

Original Article

Changes the level of the acute phase proteins during the treatment of patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus

Rizvan Yu. Abdullaev^{✉1}, Oksana G. Komissarova^{1,2}, Olga O. Berezhnaia^{1,2}, Vladimir V. Romanov¹

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[✉]rizvan0403@yandex.ru

Abstract

Aim. The study of the dynamics of acute phase proteins in the process of complex treatment of patients with tuberculosis, combined with different types of diabetes mellitus, before and during treatment.

Materials and methods. We studied 100 patients with pulmonary tuberculosis, which were divided into 2 groups. The first group included 40 patients with pulmonary tuberculosis in combined with type 1 diabetes. The second group consisted of 60 patients with pulmonary tuberculosis in combined with type 2 diabetes. The levels of C-reactive protein, serum amyloid protein A, α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), haptoglobin and fibrinogen were determined. Studies were performed prior to and on a monthly basis during the first 6 months of complex treatment.

Results. By the end of the 6-month effective treatment, the level of most phase proteins (APPs) in patients with both types of diabetes returned to normal, but a moderate increase in α_1 -AT remained, indicating that the inflammatory process was incomplete and, possibly, due to activation of limited proteolysis reactions during reparative processes. At the same time, individual indicators changed in patients with different types of diabetes at different rates. Normalization of most acute-phase reactants during effective treatment in patients with type 2 diabetes was slower. The different rates of reduction and normalization of individual APPs in patients with different types of diabetes, apparently, was associated with the peculiarities of the deflation of their protective reactions of the body as they overcome the infectious aggression and resorption of the inflammatory substrate. With ineffective treatment, the positive dynamics of C-reactive protein and serum amyloid protein A was slow and incomplete, and the initially high values of α_1 -AT and haptoglobin did not change throughout the duration of treatment.

Conclusions. It was found that in patients with combined pathology, the dynamics of changes in the levels of the acute APPs was directly related to its efficacy.

Key words: tuberculosis, diabetes mellitus, acute phase proteins, C-reactive protein, serum amyloid protein A, α_1 -antitrypsin, haptoglobin, fibrinogen.

For citation: Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Berezhnaia O.O., Romanov V.V. Changes the level of the acute phase proteins during the treatment of patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 71–75. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190321

Туберкулез легких при его сочетании с сахарным диабетом (СД) является актуальной проблемой современной фтизиатрии. Связано это в том числе с неуклонным ростом распространенности СД, который является фактором риска развития туберкулеза [1–4]. У больных СД туберкулез выявляется значительно чаще, чем у остального населения, ввиду того что наличие СД приводит к отложенному иммунному ответу и позднему началу управлением репликацией микобактерий туберкулеза (МБТ) [5–8].

Последние годы темпы распространения СД как в мире, так и в Российской Федерации очень высоки. По данным Международной диабетической федерации, в 2016 г. в мире насчитывалось 425 млн больных СД [9]. По данным Федерального регистра больных СД, в России в 2017 г. было зарегистрировано 4 498 955 пациентов с СД [1]. Из них у 5,7% (256,1 тыс.) был диагностирован СД 1-го типа (СД 1), у 92,1% (4,15 млн) – СД 2-го типа (СД 2), у 1,9% (83,8 тыс.) – другие типы СД и у 0,3% (13,5 тыс.) тип СД не указан.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных туберкулезом легких с сопутствующим СД, включенных в исследование
 Table 1. Clinical characteristics of patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diabetes mellitus who were enrolled in the study

Показатель	Группы больных			
	СД 1		СД 2	
	абс.	%	абс.	%
Всего	40	40,0	60	60,0
<i>Пол:</i>				
мужской	21	52,5	35	58,3
женский	19	47,5	25	41,6
<i>Характер туберкулеза:</i>				
впервые выявленный	12	30,0	21	35,0
ранее леченный	26	65,0	35	58,3
рецидив	2	5,0	4	6,7
<i>Формы туберкулеза легких:</i>				
очаговый туберкулез	0	0	3	5,0
инфильтративный туберкулез	14	35,0	18	30,0
туберкулема	11	27,5	16	26,7
диссеминированный туберкулез	2	5,0	2	3,3
фиброзно-кавернозный туберкулез	11	27,5	16	26,7
казеозная пневмония	2	5,0	3	5,0
цирротический туберкулез	0	0	2	3,3
<i>Бактериовыделение</i>	23	57,5	44	73,3
<i>Распад в легочной ткани</i>	35	87,5	53	88,3

Соответственно, растет и число больных туберкулезом с сопутствующим СД. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире насчитывалось 790 тыс. таких больных с этой сочетанной патологией [10].

Течение и исход туберкулезного процесса наряду с другими факторами зависят от реактивности организма больного, которая представляет собой комплекс взаимосвязанных реакций, возникающих при воздействии любого повреждающего фактора и направленных на устранение возникшего повреждения и сохранение (или восстановление) гомеостаза [11, 12]. Системный воспалительный ответ является неспецифической универсальной защитной реакцией организма при воздействии на него повреждающих факторов, преодолевших локальные барьеры. Важным компонентом системного воспалительного ответа являются синтез и высвобождение в кровь комплекса белков – белков острой фазы (БОФ), которые обладают конкретными защитными функциями [12]. БОФ синтезируются в печени под влиянием провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α и выполняют индивидуальные защитные функции в условиях инфекционного воспаления, являясь при этом его чувствительными индикаторами [11–13].

Ранее нами были изучены выраженность острофазной реакции у больных туберкулезом, сочетанным с СД, до начала комплексного лечения [14]. Однако динамика изменения уровня БОФ у этой категории пациентов в процессе лечения до настоящего времени остается неизученной.

Цель исследования – изучение динамики показателей реактантов острой фазы в процессе комплексного лечения больных туберкулезом, сочетанным с разными типами СД.

Материалы и методы

Динамические исследования уровня БОФ на протяжении первых 6 мес комплексного лечения были проведены у 100 больных туберкулезом легких с сопутствующим СД. Больные были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 40 (40,0%) пациентов с туберкулезом, сочетанным с СД 1, а во 2-ю – 60 (60,0%) больных СД 2.

Анализ клинических характеристик обследованных больных показал, что по половому составу группы не различались (табл. 1). В обеих группах преобладали мужчины (больных СД 1 – 52,5% и СД 2 – 58,3%). Женщины составили 47,5% и 41,6% соответственно. У большинства больных туберкулезом, сочетанным с СД 1, возраст колебался от 18 до 39 лет (35; 87,5%). Больных в возрасте старше 40 лет чаще наблюдали в группе СД 2 (47; 78,3%). Туберкулез легких был выявлен впервые в группе СД 1 (30,0%) и в группе СД 2 (35,0%). Большинство в группах с СД 1 и СД 2 составили ранее леченные больные (соответственно 65,0% и 58,3%). Рецидив туберкулеза в обеих группах диагностировался у небольшого числа пациентов (соответственно 5,0% и 6,7%). По формам туберкулеза легких сравниваемые группы достоверно не различались. Инфильтративный туберкулез легких среди больных СД 1 диагностировали в 35,0%, а в группе СД 2 – в 30,0% случаев. Туберкулемы легких наблюдались соответственно в 27,5% и 26,7%, фиброзно-кавернозный туберкулез легких – в 27,5% и 26,7% случаев. Остальные формы туберкулеза наблюдались в небольшом количестве (см. табл. 1). Деструктивные изменения наблюдали у большинства пациентов обследованных групп (у больных СД 1 – 87,5%, СД 2 – 88,3%). Результаты микробиологических исследований показали, что в обеих группах большинство больных являлись бактериовыделителями. Бактериовыделение по методу посева в группе больных СД 1 наблюдалось в 57,5% и в группе СД 2 – в 73,3% случаев. Анализ спектра лекарственной чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам показал, что лекарственная чувствительность была сохранена у 25,0% больных СД 1 и у 23,3% больных СД 2. Полирезистентность наблюдалась соответственно у 5,0% и 6,7% пациентов. Множественная/широкая лекарственная устойчивость МБТ наблюдалась у большинства больных в обеих группах (соответственно в 52,5% и 53,3%). Нами учитывались результаты исследования не только ВАСТЕС MGIT 960, но и анамнестические данные, а также данные молекулярно-генетических исследований ДНК МБТ.

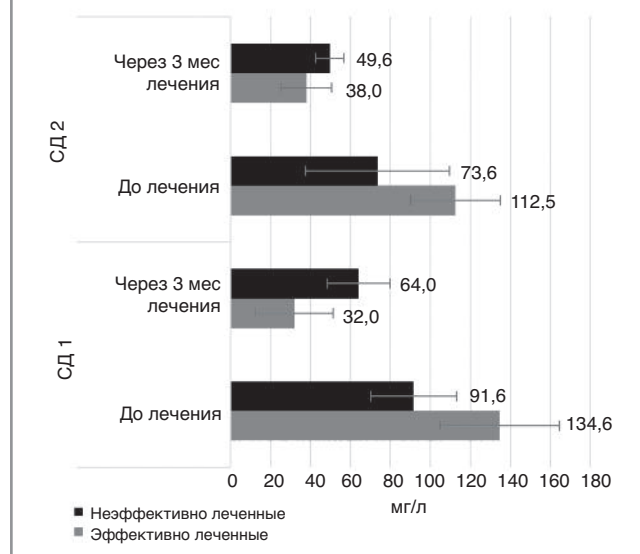
Таблица 2. Сдвиги в показателях БОФ у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД до начала и в процессе эффективного лечения
Table 2. Changes in acute phase proteins indexes in patients with pulmonary tuberculosis with concomitant diabetes mellitus before and during effective treatment

Показатель		Норма	Сравниваемые группы						
			до лечения	через 1 мес лечения	через 2 мес лечения	через 3 мес лечения	через 4 мес лечения	через 5 мес лечения	через 6 мес лечения
			а	б	в	г	д	е	ж
СРБ, мг/л	туберкулез + СД 1	≤3	32,8±12,1*	5,5±2,9 $p_{a-b}<0,05$	4,2±2,4 $p_{a-b}<0,05$	2,35±0,5 $p_{a-b}<0,01$	2,5±1,09 $p_{a-b}<0,01$	2,24±0,8 $p_{a-b}<0,01$	1,48±0,4 $p_{a-b}<0,01$
	туберкулез + СД 2		17,5±4,0*	8,7±3,2*	7,55±2,9* $p_{a-b}<0,05$	7,5±1,0* $p_{a-b}<0,02$	4,3±1,3 $p_{a-b}<0,01$	2,5±0,4 $p_{a-b}<0,01$	1,9±0,1 $p_{a-b}<0,01$
α_1 -АТ, г/л	туберкулез + СД 1	1,55±0,02	2,35±0,19*	2,05±0,15*	2,05±0,02*	1,91±0,17*	1,79±0,06* $p_{a-b}<0,01$	1,82±0,12* $p_{a-b}<0,02$	1,66±0,02* $p_{a-b}<0,01$
	туберкулез + СД 2		2,59±0,2*	2,3±0,1*	2,2±0,1*	1,93±0,1* $p_{a-b}<0,01$	1,91±0,09* $p_{a-b}<0,01$ $p_{a-b}<0,05$	1,97±0,07* $p_{a-b}<0,01$	1,71±0,05* $p_{a-b}<0,01$ $p_{a-b}<0,05$
Hr, г/л	туберкулез + СД 1	0,77±0,05	1,92±0,19*	1,38±0,2*	1,46±0,2*	1,32±0,2* $p_{a-b}<0,05$	1,3±0,2* $p_{a-b}<0,01$	1,29±0,2* $p_{a-b}<0,01$	1,02±0,16 $p_{a-b}<0,01$
	туберкулез + СД 2		1,74±0,12*	1,32±0,18*	1,0±0,17 $p_{a-b}<0,01$	0,9±0,17 $p_{a-b}<0,01$	0,91±0,03* $p_{a-b}<0,01$ $p_{a-b}<0,05$	0,96±0,03* $p_{a-b}<0,01$	0,81±0,03 $p_{a-b}<0,01$ $p_{a-b}<0,02$
Фибриноген, г/л	туберкулез + СД 1	3,15±0,13	4,0±0,2*	3,44±0,1 $p_{a-b}<0,02$	3,2±0,1 $p_{a-b}<0,01$	3,16±0,1 $p_{a-b}<0,01$	3,3±0,2 $p_{a-b}<0,02$	2,9±0,08 $p_{a-b}<0,01$	3,0±0,2 $p_{a-b}<0,01$
	туберкулез + СД 2		4,0±0,2*	3,7±0,1*	3,8±0,1*	3,5±0,1* $p_{a-b}<0,05$	3,4±0,1 $p_{a-b}<0,01$	3,2±0,1 $p_{a-b}<0,01$	3,0±0,1 $p_{a-b}<0,01$ $p_{a-b}<0,05$

*Здесь и далее в табл. 3: различия с нормой достоверны.

Динамика показателей SAA у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД в процессе эффективного и неэффективного лечения.

Serum amyloid protein A level dynamics in patients with pulmonary tuberculosis concomitant with diabetes mellitus during effective and non-effective treatment.



Все больные при поступлении в стационар проходили детальное клиничко-рентгенологическое и лабораторное обследование. Состояние углеводного обмена у больных контролировали по содержанию глюкозы крови и по уровню гликированного гемоглобина в крови.

В качестве БОФ определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка А (SAA), α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ), гаптоглобина (Hr) и фибриногена. СРБ, α_1 -АТ и Hr определяли иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе, SAA определяли иммуноферментным методом на планшетном фотометре, фибриноген – клоттинговым методом на автоматическом коагулографе.

Всем больным, находившимся под нашим наблюдением, было проведено комплексное лечение. Применяли индивидуальные режимы химиотерапии (ХТ) с учетом спектра

лекарственной устойчивости МБТ и переносимости противотуберкулезных препаратов. После получения последующих данных о лекарственной устойчивости МБТ проводили коррекцию режима ХТ. Кроме того, всем больным независимо от типа СД на стационарном этапе проводили инсулинотерапию. Коррекция углеводного обмена проводилась регулярно с учетом колебаний гипергликемии.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel 2013. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна-Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Статистическую значимость демонстрировало значение вероятности $p<0,05$.

Оценку уровня БОФ, кроме SAA, осуществляли ежемесячно в течение 6 мес. Содержание SAA в динамике исследовали однократно – через 3 мес ХТ.

Результаты

Анализ динамики исследованных показателей у пациентов с обоими типами СД проводили отдельно в случаях эффективного и неэффективного лечения. Из 100 пациентов лечение оказалось эффективным у 85 – 32 (80%) больных СД 1 и 53 (88,3%) пациентов с сопутствующим СД 2. Лечение рассматривалось как эффективное при наличии положительной клиничко-рентгенологической динамики в

Таблица 3. Сдвиги в показателях БОФ у больных туберкулезом легких с сопутствующим СД до начала и при неэффективности лечения
Table 3. Changes in levels of acute phase protein in patients with pulmonary tuberculosis concomitant with diabetes mellitus before treatment and in non-effective treatment

Показатель		Норма	Сравниваемые группы						
			до лечения	через 1 мес лечения	через 2 мес лечения	через 3 мес лечения	через 4 мес лечения	через 5 мес лечения	через 6 мес лечения
			а	б	в	г	д	е	ж
СРБ, мг/л	туберкулез + СД 1	≤3	17,7±3,6*	10,3±2,2*	5,6±1,3* $p_{a-b}<0,01$	12,8±3,5*	8,5±2,3* $p_{a-d}<0,01$	2,5±0,3 $p_{a,b,g,d,e}<0,01$	1,5±0,1 $p_{a,b,g,d,e-j}<0,01$
	туберкулез + СД 2		23,7±4,1*	12,1±2,2* $p_{a-b}<0,02$	11,0±1,9* $p_{a-b}<0,01$	14,0±2,2* $p_{a-b}<0,05$	12,4±1,7* $p_{a-d}<0,02$	10,6±1,5* $p_{a-b}<0,01$	10,7±2,1* $p_{a-b}<0,01$
α_1 -АТ, г/л	туберкулез + СД 1	1,55±0,02	2,1±0,1*	2,07±0,09*	1,8±0,07* $p_{a,b-b}<0,02$	1,9±0,08*	2,1±0,1* $p_{a-d}<0,02$	2,0±0,07* $p_{a-b}<0,05$	1,77±0,06* $p_{a,b,d,e-j}<0,01$
	туберкулез + СД 2		2,33±0,07*	2,14±0,05* $p_{a-b}<0,05$	2,0±0,05* $p_{a-b}<0,01$	2,07±0,06* $p_{a-b}<0,01$	2,0±0,04* $p_{a-d}<0,01$ $p_{b-d}<0,05$	2,05±0,06* $p_{a-b}<0,01$	2,0±0,05* $p_{a-j}<0,01$ $p_{b-j}<0,05$
Нр, г/л	туберкулез + СД 1	0,77±0,05	1,63±0,33*	1,59±0,19*	1,32±0,09*	1,5±0,12*	1,65±0,1* $p_{a-d}<0,01$	1,44±0,1*	1,35±0,09* $p_{d-j}<0,05$
	туберкулез + СД 2		1,44±0,09*	1,32±0,18*	1,3±0,07*	1,37±0,09*	1,27±0,08*	1,32±0,08*	1,6±0,15*
Фибриноген, г/л	туберкулез + СД 1	3,15±0,13	4,0±0,2*	3,4±0,3	2,9±0,2 $p_{a-b}<0,01$	3,1±0,2 $p_{a-b}<0,01$	3,4±0,6	3,5±0,2	3,9±0,1* $p_{b,g-j}<0,01$
	туберкулез + СД 2		3,9±0,4	3,6±0,3	3,88±0,3	3,79±0,38	3,73±0,4	3,57±0,4	3,86±0,07

виде исчезновения проявлений специфической интоксикации, полной нормализации общего анализа крови, прекращения бактериовыделения, рассасывания инфильтративных изменений в легких, заживления или существенного уменьшения в размерах полостей распада.

Лечение рассматривалось как неэффективное у 8 (20%) пациентов с сопутствующим СД 1 и у 7 (11,7%) больных СД 2. Основным критерием, позволявшим считать лечение неэффективным, являлось сохранение бактериовыделения. При этом явления специфической интоксикации уменьшались, показатели общего анализа крови в той или иной степени улучшались, но не нормализовались полностью, рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений была минимальной, продолжали определяться полости распада.

Результаты динамического исследования маркеров системного воспалительного ответа у больных сопутствующим СД в ходе эффективного лечения представлены в табл. 2. До начала ХТ все реактанты острой фазы у пациентов с обоими типами СД достоверно превышали норму. Межгрупповые различия отсутствовали. В ходе эффективного лечения у пациентов с СД 1 уровень СРБ уже через 1 мес нормализовался. У больных СД 2 повышение СРБ сохранялось более длительно, и нормализация наступила лишь к 4-му месяцу лечения. При этом у пациентов обеих групп средние значения СРБ непрерывно снижались на протяжении всего периода наблюдения.

Показатели SAA через 3 мес лечения у пациентов с обоими типами СД существенно снижались, но продолжали в 3–4 раза превышать верхнюю границу нормы (см. рисунок).

Показатели α_1 -АТ при обоих типах СД ощутимо снижались в течение 3 мес лечения, оставались на достигнутом уровне на протяжении следующих 2 мес и обнаруживали дальнейшее снижение к концу 6-го месяца лечения. Однако и к данному сроку он продолжал достоверно превышать норму (см. табл. 2).

Исходный уровень Нр у пациентов с обоими типами СД был повышен примерно в равной степени, но в процессе лечения претерпевал разную динамику. У пациентов с СД 1 Нр начал достоверно снижаться через 3 мес лечения, далее сохранялся на достигнутом уровне в течение 2 последующих месяцев и нормализовался только через 6 мес ХТ. У больных СД 2 нормализация Нр произошла через 2 мес лечения, и далее на всех сроках наблюдения

уровень Нр у них был достоверно ниже, чем у больных СД 1 (см. табл. 2).

Динамика фибриногена обнаруживала противоположную тенденцию: у пациентов с СД 1 уровень фибриногена (как и СРБ) нормализовался уже через 1 мес ХТ, тогда как при СД 2 умеренная гиперфибриногенемия сохранялась на протяжении первых 3 мес лечения (см. табл. 2).

Результаты динамического исследования показателей БОФ у пациентов с неэффективным лечением представлены в табл. 3. По исходным данным от пациентов с хорошим эффектом лечения они не отличались. На фоне неэффективного лечения динамика показателей БОФ была замедленной и неполной. Уровень СРБ у больных СД 1 начинал снижаться только через 4 мес лечения и нормализовался к концу 5-го месяца. У больных СД 2 уровень СРБ через 1 мес лечения снизился вдвое по сравнению с исходными значениями и далее стабильно сохранялся на этом умеренно повышенном уровне.

Показатели SAA у пациентов обеих групп через 3 мес лечения снижались, но в гораздо меньшей степени, чем при хорошем эффекте лечения. Если у больных СД 1 и СД 2 через 3 мес эффективной ХТ уровень SAA снижался соответственно в 4,2 и 3 раза, то при неэффективном лечении падение его составило всего 30% и 32,6% (см. рисунок).

Показатели α_1 -АТ и Нр у больных обеих групп на протяжении всего срока неэффективного лечения практически не менялись, оставаясь стабильно увеличенными. Напротив, уровень фибриногена на всех сроках наблюдения не выходил за пределы нормы и лишь через 6 мес лечения у пациентов с СД 1 слегка повышался (табл. 3).

В целом в случаях неэффективного лечения все маркеры острой фазы воспаления, кроме фибриногена, длительно сохранялись в пределах повышенных значений. Наиболее чувствительными индикаторами сохранявшейся активности оказались α_1 -АТ и Нр.

Заключение

Проведенный анализ показал, что у больных туберкулезом с сопутствующим СД динамика изменения показателей БОФ была прямо связана с его эффективностью. К исходу 6-месячного срока эффективного лечения уровень болезненности БОФ у пациентов с обоими типами СД нормализовался, но сохранялось умеренное повышение α_1 -АТ, свидетельствующее о незавершенности воспалительного

процесса и, возможно, связанное с активацией реакций ограниченного протеолиза в ходе репаративных процессов. При этом отдельные показатели изменялись у больных с разными типами СД с различной скоростью. Нормализация большинства маркеров системного воспалительного ответа в ходе эффективного лечения у пациентов с СД 2 была более медленной. Различная скорость снижения и нормализации отдельных БОФ у пациентов с разными типами СД, по-видимому, была связана с особенностями затихания у них защитных реакций организма по мере преодоления инфекционной агрессии и рассасывания воспалительного субстрата. При неэффективном лечении положительная динамика СРБ и САА была замедленной и неполной, а исходно высокие показатели α_1 -АТ и Нр вообще не менялись на протяжении всего срока лечения.

Статья подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме №0515-2015-0015 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

The article was prepared in the course of scientific research on the topic No. 0515-2015-0015 “Modern approaches to diagnosis, epidemiology and treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis, including when it is combined with HIV infection and diabetes mellitus”.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Sakharный diabet v Rossiiskoi Federatsii: rasprostranennost', zabolevaemost', smernost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharosnizhaiushchei terapii po dannym Federal'nogo registra sakharного diabeta, status 2017 g. Sakharный diabet. 2018; 21 (3): 144–59 (in Russian).]
- Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Михайловский А.М. Сахарный диабет как фактор риска развития туберкулеза: патофизиологические аспекты. Медицинский альянс. 2017; 3: 28–34. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Mikhailovskii A.M. Sakharный diabet kak faktor riska razvitiia tuberkuleza: patofiziologicheskie aspekty. Meditsinskii alians. 2017; 3: 28–34 (in Russian).]
- Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med 2008; 5 (7): p.e152.
- Ronacher K, van Crevel R, Critchley JA et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms. Chest 2017; 152 (1): 174–80.
- Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Коняева О.О., Михайловский А.М. Распространенность, клинические проявления и эффективность лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом. Врач. 2017; 2: 24–8. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Koniaeva O.O., Mikhailovskii A.M. Rasprostranennost', klinicheskie proiavleniia i effektivnost' lecheniia tuberkuleza u bol'nykh sakharным diabetom. Vrach. 2017; 2: 24–8 (in Russian).]
- Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М.: Медкнига, 2007. [Smurova T.F., Kovaleva S.I. Tuberculosis and diabetes. Moscow: Medkniga, 2007 (in Russian).]
- Critchley JA, Restrepo BI, Ronacher K et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes. Part 1: Epidemiology and Clinical Management. Chest 2017; 152: 165–73.
- Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких. 2014; 3: 5–10. [Kaminskaia G.O., Abdullaev R.Yu. Patofiziologicheskie predposylki neblagopriatnogo vliianiia sakharного diabeta na techenie tuberkuleza legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 3: 5–10 (in Russian).]
- IDF Diabetes Atlas Eighth Edition 2017. IDF [Official website]. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
- World Health Organization, Global tuberculosis report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. <http://www.who.int>
- Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Состояние белкового обмена как фактор неспецифической реактивности организма больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких. 2012; 12: 30–5. [Kaminskaia G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Sostoianie belkovogo obmena kak faktor nespetsificheskoi reaktivnosti organizma bol'nykh tuberkulezom legkikh. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012; 12: 30–5 (in Russian).]
- Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Лепеха Л.Н., Ерохин В.В. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких при различной интенсивности синдрома системного воспалительного ответа. М.: У Никитских ворот, 2013. [Komissarova O.G., Abdullaev R.Yu., Lepel'ka L.N., Erokhin V.V. Drug-resistant pulmonary tuberculosis with varying intensity of the systemic inflammatory response syndrome. Moscow: U Nikitskikh vorot, 2013 (in Russian).]
- Unsal E, Aksaray S, Koksall D, Sipit T. Potential role of interleukin 6 in reactive thrombocytosis and acute phase response in pulmonary tuberculosis. Postgrad Med 2005; 81: 604–7.
- Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Особенности синдрома системного воспалительного ответа и нутритивного статуса у больных туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (3): 32–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-4 [Kaminskaia G.O., Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Osobennosti sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta i nutritivnogo statusa u bol'nykh tuberkulezom legkikh s soputstvuiushchim sakharным diabetom 1-go i 2-go tipov. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 95 (3): 32–40. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-32-4 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абдуллаев Ризван Юсиф Оглы – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. патанатомии, электронной микроскопии и биохимии, зав. лаб. биохимии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по научной и лечебной работе ФГБНУ ЦНИИТ, проф. каф. фтизиатрии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Бережная Ольга Олеговна – врач-фтизиатр 3-го терапевтического отд-ния ФГБНУ ЦНИИТ, ассистент каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Романов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. ФГБНУ ЦНИИТ

Rizvan Yu. Abdullaev – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: rizvan0403@yandex.ru

Oksana G. Komissarova – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru

Olga O. Berezhnaya – Central Research Institute of Tuberculosis, Assistant, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: olga.berejnaya12@gmail.com

Vladimir V. Romanov – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

Сочетание инфаркта легкого у больного старческого возраста с нозокомиальной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*

О.А. Мальцева[✉], М.А. Харитонов, В.В. Салухов, А.В. Николаев, А.Б. Богомолов, С.Л. Морозов, А.А. Шевелев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[✉]nicolau-olga@mail.ru

Аннотация

Представлен клинический случай успешного лечения тромбоэмболии легочной артерии у пациента преклонного возраста. Течение заболевания было осложнено нозокомиальной инфекцией *Klebsiella pneumoniae* с формированием инфаркта легкого и деструкцией легочной ткани. Инфаркт-пневмония протекала на неблагоприятном фоне, у пациента диагностированы фибрилляция предсердий и инфекционно-токсическая нефропатия. Установлен источник тромбоэмболии в системе нижней полой вены. Сочетание инфаркта легкого и пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, является одной из главных особенностей данного наблюдения, так как каждое заболевание само по себе может привести к абсцессу легкого. Отмечена важность бактериологического исследования, направленного на верификацию возбудителя пневмонии. С учетом выявленной мультрезистентности патогена традиционные антибактериальные препараты на первых этапах лечения оказались неэффективными.

Ключевые слова: инфаркт легкого, нозокомиальная пневмония, *Klebsiella pneumoniae*, абсцесс легкого, тромбоэмболия легочной артерии.

Для цитирования: Мальцева О.А., Харитонов М.А., Салухов В.В. и др. Сочетание инфаркта легкого у больного старческого возраста с нозокомиальной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 76–79. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190689

Clinical Case

Pulmonary infarction combined with nosocomial infection with *Klebsiella pneumoniae* in a senile patient

Olga A. Maltseva[✉], Mikhail A. Kharitonov, Vladimir V. Salukhov, Andrei V. Nikolaev, Aleksei B. Bogomolov, Sergei L. Morozov, Andrei A. Shevelev

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

[✉]nicolau-olga@mail.ru

Abstract

A clinical case of successful treatment of pulmonary embolism in an elderly patient is presented. The course of the disease was complicated by nosocomial infection *Klebsiella pneumoniae* with the formation of a lung infarction and destruction of lung tissue. Infarction-pneumonia proceeded on an unfavorable background, the patient was diagnosed with atrial fibrillation and infectious-toxic nephropathy. The source of thromboembolism in the inferior Vena cava system was established. The combination of lung infarction and pneumonia caused by *K. pneumoniae* is one of the main features of this observation, since each disease itself can lead to a lung abscess. The importance of bacteriological research aimed at verification of the causative agent of pneumonia was noted. Taking into account the revealed multiresistance of the pathogen, traditional antibacterial drugs at the first stages of treatment were ineffective.

Key words: lung infarction, nosocomial pneumonia, *Klebsiella pneumoniae*, lung abscess, pulmonary embolism.

For citation: Maltseva O.A., Kharitonov M.A., Salukhov V.V. et al. Pulmonary infarction combined with nosocomial infection with *Klebsiella pneumoniae* in a senile patient. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 76–79. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190689

Пневмония у возрастных пациентов традиционно вызывает затруднения как в лечении, так и в проведении дифференцировки с синдромосходной патологией [1, 2]. Каждый врач проводит разграничение с достаточно большим перечнем заболеваний органов дыхания, сопровождающихся инфильтративными изменениями на рентгенограмме. Необходимо исключить такие заболевания, как рак легкого, туберкулез, инфаркт-пневмония, интерстициальные болезни легких и т.д. Перечень дифференциально-диагностического ряда может содержать несколько десятков пунктов. В ряде случаев врачи сталкиваются с сочетанным поражением органов бронхолегочной системы, что затрудняет процесс поиска первопричины страдания пациента [1, 3].

Согласно последним представлениям, этиология внебольничной пневмонии непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей верхние дыхательные пути. Из многочисленных микроорганизмов лишь немногие обладают повышенной вирулентностью и способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию в дистальных отделах. В 30–50% случаев заболевания это пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) [3, 4].

Существенное значение в этиологии имеют так называемые атипичные микроорганизмы, на долю которых приходится от 8 до 30% случаев заболевания (*Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). К более редким (3–5%) возбудителям относят *Haemo-*

philus influenzae, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* [3].

Пневмонии, вызванные *K. pneumoniae* (до 2–4% случаев всех пневмоний), отмечаются преимущественно у ослабленных лиц, протекают тяжело, часто сопровождаются формированием абсцессов, гнойных плевритов, плохо поддаются антибактериальной терапии. *Klebsiella* – род условно-патогенных бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*. По морфологии это прямые грамотрицательные палочки, располагающиеся одиночно, парами или короткими цепочками, образуют капсулы, неподвижны, факультативные анаэробы. Из факторов вирулентности имеют капсулу, маннозрезистентные пили, могут синтезировать эндотоксин. Представители рода встречаются в фекалиях человека, на коже и слизистых дыхательных путей, в почве, воде, фруктах и овощах. Благодаря капсуле устойчивы в окружающей среде. Являются причиной небольшого числа внебольничных пневмоний – единицы процентов от всех случаев, однако летальность от данных пневмоний очень велика – 35,7%. В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения причислила *K. pneumoniae* к наиболее опасным микроорганизмам в связи с их растущей резистентностью к существующим антибактериальным препаратам [5–7].

В нашей статье приводится описание клинического случая пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, которая осложнилась инфарктом легкого на фоне тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Клинический случай

Пациент Л. 81 года поступил в 1-ю клинику (терапии усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова 30 мая 2018 г. с жалобами на выраженную общую слабость, одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, кашель с трудноотделяемой мокротой гнойного характера, повышение температуры тела до 39°C.

Заболел остро, 13 апреля 2018 г. появились сильный озноб, повышение температуры тела до 39°C. Скорой медицинской помощью госпитализирован в терапевтическое отделение городской больницы, где был установлен диагноз: внебольничная двусторонняя нижнедолевая пневмония, нетяжелого течения. Дыхательная недостаточность 1→0-й степени. При поступлении зарегистрировано нарушение ритма в виде трепетания предсердий с частотой сердечных сокращений 89 уд/мин, на фоне терапии β-адреноблокаторами произошло спонтанное восстановление синусового ритма. Проводилась антибактериальная терапия (цефтриаксон, метрогил), в результате чего уменьшился интоксикационный синдром, однако сохранялись одышка при умеренной физической нагрузке, редкий непродуктивный кашель.

Через несколько дней после выписки из стационара, 2 мая 2018 г., вновь резкое повышение температуры тела до 39°C, усиление кашля, появление озноба и болей в груди, нарастание одышки. Госпитализирован в пульмонологическое отделение городской больницы с диагнозом «внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 1-й степени». По данным выписного эпикриза обращали на себя внимание многократное повышение острофазовых показателей (лейкоцитоз до $24 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок 250 мг/л, фибриноген 11 г/л), явления почечной дисфункции (в анализе мочи белок до 1,75 г/л, эритроцитурия, а также повышение креатинина до 139 мкмоль/л). Рентгенологически в проекции правого корня округлое образование около 4,3 см в диаметре. При фибробронхоскопии – двусторонний эндобронхит на фоне фиброзной деформации трахеобронхиального дерева. По данным компьютерной томографии (КТ) груди во всех сегментах верхних долей легких выявлены нечетко очерченные участки интерстициальной инфильтрации по типу матового стекла. В S6 правого легкого определяются участки альвеолярной инфильтрации размерами до 2,5 см. Заключение: двусторонняя полисегментарная пневмония.

На электрокардиограмме (ЭКГ) при поступлении зарегистрирована фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 110 в минуту. Восстановление синусового ритма на фоне терапии дигоксином, метопрололом, варфарином. Проводимая антибактериальная терапия на данном этапе: эритромицин, цефотаксим, амикацин, амоксициллин/клавулатан, левофлоксацин.

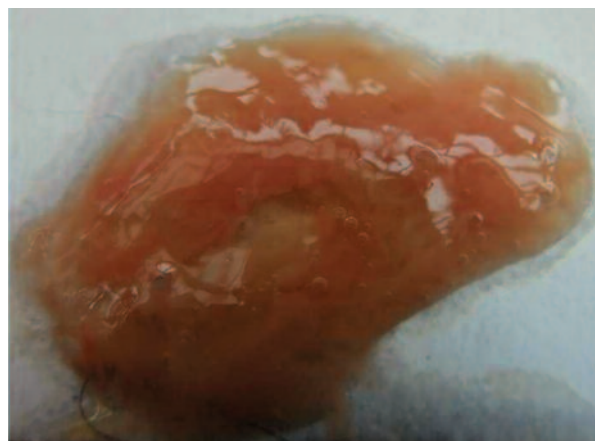
В ходе стационарного лечения отмечалось кратковременное улучшение общего состояния, однако с 25 мая 2018 г. вновь появились лихорадка до 39°C, expectoration гнойной мокроты. Выписан по собственному желанию. Обратился в 1-ю клинику (терапии усовершенствования врачей) ВМА им. С.М. Кирова, был госпитализирован в пульмонологическое отделение.

В анамнезе жизни обращает на себя внимание наличие факторов риска хронической бронхолегочной патологии: работа сварщиком длительное время, а также длительный стаж курения (15 лет по 10–15 сигарет в сутки), в течение последних 40 лет не курит. В 2003 г. выполнена флебэктомия справа. В 2016 г. при обследовании выявлена атриовентрикулярная блокада, от имплантации кардиостимулятора пациент отказался. Постоянной медикаментозной терапии по сопутствующей кардиологической патологии не получал.

При объективном осмотре обращало внимание наличие акроцианоза, субфебрильной температуры тела, перифе-

Рис. 1. Внешний вид мокроты больного Л.

Fig. 1. The appearance of sputum of patient L.



рических отеков голеней, аритмичного пульса с частотой 106 в минуту. Частота дыхания 22–24 в минуту, при перкуссии справа над верхней долей притупление легочного звука, влажные мелкопузырчатые хрипы над верхней долей правого легкого. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом 98%.

В анализах крови отмечалось повышение трансаминаз. Нарастание креатинина и мочевины было расценено как проявления инфекционно-токсической нефропатии. Гипопротеинемия с преобладанием глобулинов и снижением альбумина крови свидетельствовали о выраженности катаболических процессов. Также отмечалось нарастание в динамике острофазовых показателей (фибриногена, С-реактивного белка), ускорение скорости оседания эритроцитов до 63 мм/ч, D-димер составил 4,45 (норма до 0,55 мкг FEU/мл). Увеличение прокальцитонина до 0,473 (норма до 0,1 нг/мл) свидетельствовало об активной бактериальной инфекции. В общем анализе мочи отмечалась гипостенурия, протеинурия (1,5 г/сут) с постепенным уменьшением значений, эритроцитурия, цилиндрурия с постепенной нормализацией показателей мочевого осадка. С целью верификации возбудителя пневмонии проведено исследование мокроты. Трахеобронхиальный секрет вязкий, желеобразный, с прожилками крови, имеет запах «пригорелого мяса» (рис. 1). При микроскопии мокроты отмечалось значительное количество лейкоцитов и эритроцитов (все поля зрения), смешанная обильная флора, кислотоустойчивые микобактерии и опухолевые клетки – отрицательно. При посеве выявлен рост полирезистентной *K. pneumoniae* в диагностически значимом титре 10^7 КОЕ/мл, чувствительной лишь к тигециклину.

По данным инструментального обследования на ЭКГ были зарегистрированы фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма с частотой сокращения желудочков 101 в минуту, полная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. В динамике на ЭКГ ритм фибрилляции предсердий сохранялся, на фоне медикаментозной терапии к выписке достигнута нормосистолия. При эхокардиографии определялись небольшое количество жидкости в перикарде (расхождение листков перикарда в диастолу по задней стенке 6,0 мм), гипертрофия межжелудочковой перегородки, диффузное снижение кинетики миокарда, снижение фракции выброса до 54%, расширение обоих предсердий и восходящего отдела аорты, легочная гипертензия до 46 мм рт. ст. Вегетаций на клапанах сердца не выявлено. Рентгенологическое исследование легких показало, что легочный рисунок правого легкого усилен, в S1–3 сегментах неоднородная инфильтрация легочной ткани. Корень правого легкого тяжист. Левое легкое без очаговых, инфильтративных из-

Рис. 2. Рентгенография груди от 15.06.2018.
Fig. 2. Chest x-ray from 06.15.2018.



менений. Проанализированы снимки КТ-исследования от 14 мая 2018 г., где инфильтрация легочной ткани была в верхних и нижних долях обоих легких. Таким образом, данные изменения расценивались как положительная динамика течения заболевания (улучшение) с разрешением процесса слева и разрешающейся пневмонией справа. 30.05.2018 с учетом отсутствия положительной клинической динамики течения заболевания (сохраняющаяся фебрильная лихорадка, экспекторация гнойной мокроты по типу «смородинового желе») выполнен рентгенологический контроль, где была описана отрицательная динамика в виде появления в зоне инфильтрации S1–3 сегментов правого легкого участков просветления, подозрительных на полости распада. Отмечено распространение инфильтративных изменений на базальные отделы справа (нижняя и средняя доли), а также слева в 3 и 6-й сегменты (рис. 2).

Выполнена КТ-ангиография груди, где определили признаки септической эмболии легких с формированием абсцессов в верхней доле правого легкого. КТ-картина двусторонней ТЭЛА. Эмфизема легких. Пневмофиброз в обоих легких. Посттуберкулезные изменения органов грудной клетки (очаги Гона, обызвествленные лимфатические узлы). При сравнительной оценке с КТ-исследованием от 14.05.2018 отмечается отрицательная динамика в виде появления полостей деструкции в верхней доле правого легкого. Имеются дефекты наполнения правой легочной артерии с распространением на верхнедолевую, среднедолевую легочную артерию и сегментарные ветви A1, A2 и A3, A4, A5. Признаки тромбоза дистального отдела легочной артерии с распространением на верхнедолевую легочную артерию, сегментарную ветвь A1+2, A3 (рис. 3).

С целью поиска источника тромбоэмболии выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей. Визуализирован фиксированный пристеночный тромб в левой общей бедренной вене, распространяющийся в левую поверхностную бедренную вену на протяжении 10 см (рис. 4).

С целью исключения туберкулезной инфекции выполнено трехкратное исследование мокроты на кислотоустойчивые микобактерии, результат отрицательный. Осмотрен фтизиатром, с учетом классической клинической картины пневмонии с верифицированным возбудителем, быстрого темпа развития деструкции в верхней доле правого легкого, отсутствия кислотоустойчивых микобактерий при многократных исследованиях мокроты, убедительных данных за специфический туберкулезный процесс нет.

Пациент осмотрен ангиохирургом, установлен диагноз: флеботромбоз левой общей и поверхностной бедренной

Рис. 3. Деструкция легочной ткани при КТ-ангиографии груди пациента Л.

Fig. 3. The destruction of lung tissue at CT angiography of the chest of patient L.

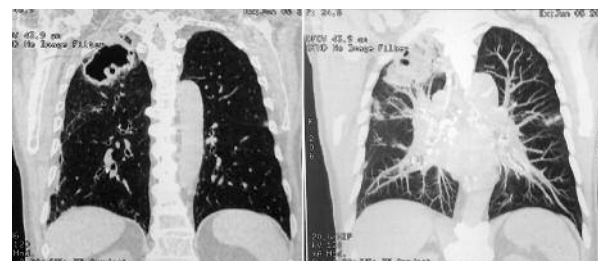


Рис. 4. Пристеночный тромб в просвете левой общей бедренной вены.

Fig. 4. Parietal thrombus in the lumen of the left common femoral vein.



вены в стадии реканализации. ТЭЛА неизвестной давности. Инфаркт-пневмония верхней доли правого легкого. Хроническая венозная недостаточность 2-й степени. Рекомендованы антикоагулянтная терапия (Клексан 0,4х2 раза в день, с последующим переводом на прием ривароксабана 20 мг 1 раз в день), ношение компрессионного трикотажа, УЗИ-контроль через 2 нед.

По данным проведенного лабораторного и инструментального обследования, консультаций врачей-специалистов был сформулирован *окончательный диагноз*: нозокомиальная пневмония в верхней (S1, S2, S3) доле правого легкого тяжелого течения. Тромбоэмболия крупных, средних, мелких ветвей (правая легочная артерия с распространением на верхнедолевую, среднедолевую легочную артерию и сегментарные ветви A1, A2 и A3, A4, A5; дистальный отдел левой легочной артерии, распространяющийся на верхнедолевую легочную артерию, сегментарную ветвь A1+2, A3). Хроническая обструктивная болезнь легких 1-й степени, эмфизематозный тип, фаза неустойчивой ремиссии. Осложнения основного заболевания: многокамерный абсцесс верхней доли правого легкого. Инфаркт верхней (S3), средней (S5) доли правого легкого и верхней (S1+2, S3) доли левого легкого. Флеботромбоз левой общей и поверхностной бедренной вены в стадии реканализации. Дыхательная недостаточность 3→1-й степени.

Сопутствующие заболевания. Ишемическая болезнь сердца. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. Атеросклеротический кардиосклероз с нарушением ритма и проводимости в виде персистирующей формы фибрилляции предсердий, тахисистолической формы, полной блокады правой ножки пучка Гиса. Гипертоническая болезнь II стадии (медикаментозная нормотензия, риск сердечно-сосудистых осложнений «очень высокий»). Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии II функционального класса.

Во время нахождения пациента в стационарах города проводилась этиотропная терапия пневмонии препаратами из многих групп. При поступлении в клинику стартовой антибактериальной терапией меропенемом и линезолидом оказалась несостоятельной. По результатам посева мокроты назначен тигециклин с последующим ступенчатым переходом на доксициклин. Также проводилась ритмурежающая терапия (дигоксин), антикоагулянтная терапия (ривароксабан), муколитическая (N-ацетилцистеин), мочегонная (фуросемид), небулайзерная и гастропро- тивная терапия, пробиотики.

На фоне лечения достигнута положительная клиническая, рентгенологическая и лабораторная динамика. Регрессировали интоксикационный синдром, дыхательная недостаточность. Кашель стал редким и малопродуктивным, мокрота светлая и прозрачная. Перед выпиской пациента из стационара была выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки, где отмечалась положительная динамика с уменьшением инфильтрации легочной ткани в сегментах S1–3 справа по периферии зон распада. Имеются признаки формирования остаточных полостей. Остаточные изменения полисегментарной пневмонии справа и слева в виде полисегментарного пневмосклероза. На амбулаторный этап лечения назначены длительный прием пероральных антикоагулянтов и ритмурежающая терапия (дигоксин). Для улучшения экспекторации мокроты – прием карбоцистеина в течение месяца.

По данным КТ груди в динамике через 2 мес после выписки описывалась положительная динамика в виде значительного уменьшения объема полостей в верхней доле правого легкого. Вокруг полостей, а также в других отделах легких, на фоне усиления легочного рисунка имеет место неравномерная грубая как линейная, так и сетчатая пневмоплеврально-фиброзная деформация легочной ткани. Свежих очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Сосуды средостения контрастированы, размеры их значимо не изменились, справа сохраняется дефект контрастирования легочной артерии в прежнем объеме, распространяющийся в верхнедолевую артерию и ее ветви, а также сохраняются дефекты контрастирования в дистальных отделах левой легочной артерии, протяженность и объем тромбированных сосудов значительно уменьшились.

Таким образом, в описанном клиническом случае обращает на себя внимание атипичное течение субмассивной ТЭЛА «под маской» повторяющихся пневмоний. Формирование зоны ишемического некроза в легком, а также наложение внутригоспитальной инфекции обусловили развитие деструкции верхней доли правого легкого. Полирезистентная флора *K. pneumoniae*, устойчивая к основным группам антибактериальных препаратов (карбапенемы,

ингибиторозащищенные цефалоспорины, аминогликозиды), а также отсутствие своевременного бактериологического контроля привели к многократным ротациям антибактериальных средств. Заболевание осложнилось развитием фибрилляции предсердий, а также нефропатии инфекционно-токсического генеза. Одной из особенностей данного клинического случая является то, что формирование деструкции легочной ткани характерно как для инфекции *K. pneumoniae*, так и для инфаркт-пневмонии. Требовалось исключить и туберкулез органов дыхания, а также онкологическое заболевание.

Считаем необходимым заострить внимание на важности таких исследований, как посев мокроты больных нозокомиальной пневмонией на флору и чувствительность к антибактериальным препаратам. В ряде случаев требуется проводить тестирование методом ПЦР-диагностики на продукцию исследуемыми патогенами β -лактамаз расширенного спектра и карбапенемаз. Невыполнение данного правила приводит к эмпирическому подбору антибактериальных препаратов, частой их смене и как следствие – развитию антибиотикорезистентности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Авдеев С.Н. Тромбоз легочных артерий. Пульмонология и аллергология. 2009; 3: 2–9. [Avdeev S.N. Tromboembolia legochnykh arteriy. Pul'monologiya i allergologiya. 2009; 3: 2–9 (in Russian).]
2. Казанцев В.А. Внебольничные пневмонии: диагностика и лечение. Мед. совет. 2012; 11: 22–9. [Kazantsev V.A. Vnebol'nichnye pnevmonii: diagnostika i lechenie. Med. sovet. 2012; 11: 22–9 (in Russian).]
3. Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н. и др. Этиология внебольничной пневмонии у лиц с хронической сердечной недостаточностью. Пульмонология. 2019; 29 (3): 293–301. [Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N. et al. Etiologiya vnebol'nichnoi pnevmonii u lits s khronicheskoi serdечноi nedostatochnosti. Pul'monologiya. 2019; 29 (3): 293–301 (in Russian).]
4. Степаненко И.А., Салухов В.В., Кицышин В.П. и др. Случай тромбоза легочной артерии с развитием инфаркт-пневмонии на фоне наследственной тромбофилии и урозавального конфликта у молодого мужчины. Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018; 37 (3): 27–33. [Stepanenko I.A., Salukhov V.V., Kitsyshin V.P. et al. Sluchai tromboembolii legochnoi arterii s razvitiem infarkt-pnevmonii na fone nasledstvennoi trombofilii i urovazalnogo konflikta u mladogo muzhchiny. Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii. 2018; 37 (3): 27–33 (in Russian).]
5. Баранов В.Л., Куренкова И.Г., Николаев А.В. Тромбоз легочной артерии. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. [Baranov V.L., Kurenkova I.G., Nikolaev A.V. Pulmonary embolism. Saint Petersburg: ELBI-SPb, 2007 (in Russian).]
6. Wongsurakiat P, Chitwarakorn N. Severe community-acquired pneumonia in general medical wards: outcomes and impact of initial antibiotic selection. BMC Pulm Med 2019; 19 (1): 179.
7. Durdu B, Meric KM, Hakyemez IN et al. Risk Factors Affecting Patterns of Antibiotic Resistance and Treatment Efficacy in Extreme Drug Resistance in Intensive Care Unit-Acquired Klebsiella Pneumoniae Infections: A 5-Year Analysis. Med Sci Monit 2019; 25: 174–83.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мальцева Ольга Александровна – врач пульмонологического отделения 1-й клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: nicolau-olga@mail.ru

Харитонов Михаил Анатольевич – д-р мед. наук, проф., проф. 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», зам. глав. пульмонолога Минобороны России. E-mail: micjul11@yandex.ru

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, доц., нач. 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru

Николаев Андрей Владимирович – канд. мед. наук, ст. преподаватель 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: Nikolaevpulmdoc@mail.ru

Богомолов Алексей Борисович – канд. мед. наук, преподаватель 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: Bg-ab@mail.ru

Морозов Сергей Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Шевелев Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. преподаватель каф. военно-полевой терапии ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»

Olga A. Maltseva – doctor, Kirov Military Medical Academy. E-mail: nicolau-olga@mail.ru

Mikhail A. Kharitonov – D. Sci. (Med.), Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: micjul11@yandex.ru

Vladimir V. Salukhov – D. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: vlasaluk@yandex.ru

Andrei V. Nikolaev – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: Nikolaevpulmdoc@mail.ru

Aleksei B. Bogomolov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy. E-mail: Bg-ab@mail.ru

Sergei L. Morozov – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy

Andrei A. Shevlev – Cand. Sci. (Med.), Kirov Military Medical Academy

Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера): многообразие клинико-рентгенологических проявлений

И.М. Королева^{✉1}, Н.В. Чичкова¹, И.А. Соколова², А.В. Бучнева¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия[✉]mmact01@yandex.ru

Аннотация

В настоящее время по-прежнему остается актуальным вопрос лучевой диагностики системных васкулитов, клинико-рентгенологические проявления которых весьма вариабельны. Сложилось устойчивое мнение о традиционном рентгенологическом отображении этой гетерогенной группы заболеваний и последовательности поражения органов и систем. Однако не всегда типичные клинические и рентгенологические симптомы бывают настолько «типично последовательными» согласно общепринятым научным взглядам, что существенно влияет на сроки установления диагноза и назначение адекватной терапии, ее результаты и, как следствие, качество жизни пациентов. В нашей статье представлены собственные наблюдения 17 пациентов, среди которых 7 мужчин, 8 женщин и 2 ребенка, которым был проведен полный комплекс клинико-лабораторных и рентгенологических обследований, включающий наиболее современные диагностические методы.

Ключевые слова: системные васкулиты, гранулематоз с полиангиитом, гранулематоз Вегенера, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, АНЦА-ассоциированные васкулиты, мультиспиральная компьютерная томография, биопсия.

Для цитирования: Королева И.М., Чичкова Н.В., Соколова И.А., Бучнева А.В. Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера): многообразие клинико-рентгенологических проявлений. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190687

Clinical Case

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): variety of clinical and radiological manifestations

Irina M. Koroleva^{✉1}, Natalia V. Chichkova¹, Irina A. Sokolina², Anna V. Buncheva¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²Moscow Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control, Moscow, Russia[✉]mmact01@yandex.ru

Abstract

Currently, the issue of radiation diagnosis of systemic vasculitis, clinical and radiological manifestations of which are very variable, remains relevant. There is a stable opinion about the traditional x-ray imaging of this heterogeneous group of diseases and the sequence of lesions of organs and systems. However, not always typical clinical and radiological symptoms are so "typically consistent" according to generally accepted scientific views, which significantly affects the timing of diagnosis and the appointment of adequate therapy, its results and, as a consequence, the quality of life of patients. Our article presents our own observations of 17 patients, including 7 men, 8 women and 2 children, who underwent a full range of clinical, laboratory and x-ray examinations, including the most modern diagnostic methods.

Key words: systemic vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA-associated vasculitis, multispiral computed tomography, biopsy.

For citation: Koroleva I.M., Chichkova N.V., Sokolina I.A., Buncheva A. V. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): variety of clinical and radiological manifestations. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 80–85. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190687

Системные васкулиты представляют собой большую группу разнообразных по клинико-рентгенологическим проявлениям заболеваний, ведущим патоморфологическим признаком которых являются воспаление сосудистой стенки и разная степень выраженности иммунновоспалительных изменений. В зависимости от калибра пораженных сосудов (крупные, средние, средние и мелкие или мелкие сосуды) выделяют различные формы первичных васкулитов. Существовало большое количество классификаций васкулитов по различным признакам: по калибру и локализации пораженного сосуда, а также по патогенетическому принципу [1, 2]. В 1992 г. В. Наунес была предложена классификация васкулитов, в основу которой положены иммунные механизмы. По мнению автора, в развитии повреждения сосудистой стенки при васкулитах существенное значение приобретает сочетанный иммунный патогенетический механизм патологического процесса, хотя достоверно не исключается этиологическая роль вирусов и инфекционных агентов в развитии заболевания.

Классификация васкулитов по патогенезу (В. Наунес, 1992):

- Васкулиты, ассоциированные с иммунными комплексами.
- Васкулиты, ассоциированные с органоспецифическими антителами.

- Васкулиты, ассоциированные с антинуклеарными цитоплазматическими антителами (АНЦА).
- Клеточно-опосредованные васкулиты.

Согласительная конференция, состоявшаяся в Чеппел Хилл (США) в 1992 г., сыграла решающую роль в достижении консенсуса по вопросам классификации, диагностическим критериям и методам лечения первичных васкулитов. В результате трудных обсуждений были разработаны определения и номенклатура наиболее часто встречающихся форм системных васкулитов. На конференции была выделена группа первичных системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания. В данную группу включили гранулематоз Вегенера (ГВ), синдром Чарджа–Стросса (СЧС) и микроскопический полиангиит. Классификация, основанная на калибре вовлеченных в патологический процесс сосудов, предложенная Американским обществом ревматологов в 1994 г., считалась в свое время наиболее предпочтительной.

Номенклатура системных васкулитов Американского общества ревматологов (1994 г.):

- Васкулиты крупных сосудов.
- Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра.
- Васкулиты с поражением мелких сосудов.
- ГВ*.
- СЧС*.

Номенклатура системных васкулитов по результатам Международной согласительной конференции в Чепел Хилл (2012 г.)
Nomenclature of systemic vasculitis based on the results of the International conciliation conference in Chapel Hill (2012)

Группа васкулитов	Основные нозологические формы
Васкулиты с поражением крупных сосудов	Артериит Такаясу Гигантоклеточный артериит
Васкулиты с поражением сосудов среднего калибра	Узелковый полиартериит Болезнь Kawasaki
Васкулиты с поражением мелких сосудов	АНЦА-ассоциированные васкулиты ГПА Микроскопический полиангиит Эозинофильный ГПА Иммунокомплексные васкулиты
Васкулиты с поражением сосудов различного калибра	Болезнь Бехчета Синдром Когана
Васкулиты с поражением одного органа	Кожный лейкоцитокластический васкулит Первичный васкулит центральной нервной системы Изолированный аортит Другие заболевания
Васкулиты, ассоциированные с системными заболеваниями	Волчаночный васкулит Ревматоидный васкулит Васкулит при саркоидозе Васкулит при других системных заболеваниях
Васкулиты с установленной этиологией	Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией Васкулит, ассоциированный с гепатитом В Сифилис-ассоциированный аортит Лекарственно-индуцированный иммунокомплексный васкулит Лекарственно-индуцированный АНЦА-васкулит Васкулит, ассоциированный со злокачественными новообразованиями

- **Микроскопический полиангиит***.
- **Узелковый периаартериит.**
- **Лекарственные васкулиты.**

Однако обсуждение номенклатуры системных васкулитов международными ревматологическими и нефрологическими сообществами не прекращалось, что позволило в 2013 г. представить новый вариант номенклатуры с современными направлениями в лечении васкулитов по результатам II Международной согласительной конференции в Чепел Хилл (США), состоявшейся в 2012 г. (см. таблицу) [3].

Ранее была предложена графическая схема классификации системных васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов (рис. 1).

Этиология большинства системных васкулитов до сих пор остается неизвестной. По мнению разных авторов, любые инфекционные агенты (вирусы гепатитов А, В и С, цитомегаловирус, ВИЧ и др.) могут вызвать воспалительные реакции в сосудах разного калибра. Вероятнее всего, при васкулитах имеют место различные патогенетические механизмы, а именно: образование патогенных иммунных комплексов и их отложение в стенке сосуда; образование аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и к клеткам эндотелия; клеточный и молекулярный иммунный ответ; образование гранулем.

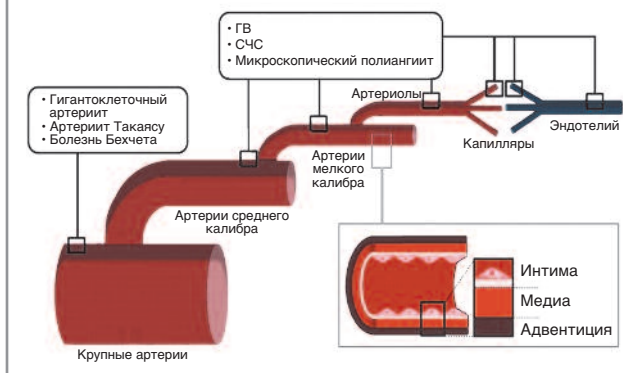
Патогенетические механизмы:

- **образование патогенных иммунных комплексов и их отложение в стенке сосуда;**
- **образование аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и к клеткам эндотелия;**
- **клеточный и молекулярный иммунный ответ;**
- **образование гранулем.**

До настоящего времени выявление системных васкулитов представляет собой серьезную проблему, несмотря на

Рис. 1. Классификация системных васкулитов в зависимости от калибра пораженных сосудов. В рамке – отображение анатомического строения кровеносного сосуда.

Fig. 1. The classification of systemic vasculitis depending on the caliber of the affected vessels is presented. The frame displays the anatomical structure of the blood vessel.



появление и постоянное совершенствование современных методов лучевой и лабораторной диагностики. Безусловно, сбор анамнеза и осмотр кожных покровов, оценка состояния глаз, верхних дыхательных путей и легких остаются традиционно обязательными с последующим назначением инструментальных методов диагностики – мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, придаточных пазух носа и орбит, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, а также эхокардиографии. Лабораторная диагностика предполагает выявление АНЦА в сыворотке крови, а морфологическое подтверждение диагноза может быть только после проведения биопсии пораженного органа (кожа, слизистая оболочка полости носа, почка). Выбор варианта биопсии легкого (торакоскопическая или открытая) происходит индивидуально в каждом случае. Как правило, выбор проводят между торакоскопической или открытой биопсией легкого, так как при трансбронхиальной биопсии не удается получить достаточного количества материала.

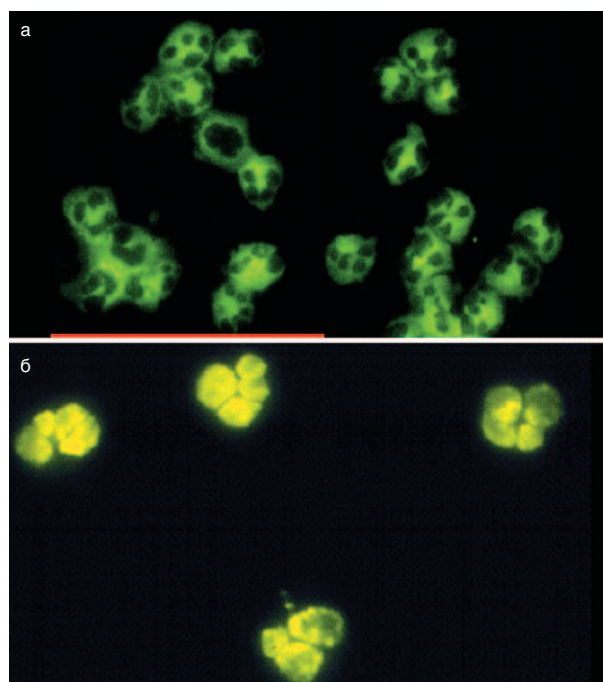
- **Осмотр верхних дыхательных путей.**
- **МСКТ/рентгенография органов грудной клетки и ЛОР-органов.**
- **Лабораторная диагностика (анализ крови, анализ мочи, АНЦА).**
- **Биопсия:**
 - легкого (торакоскопическая или открытая);
 - почки (быстро прогрессирующий гломерулонефрит);
 - носоглотки (характерная картина только у 25% больных).

АНЦА (рис. 2) ассоциированы с первичными системными васкулитами: гранулематозом с полиангиитом – ГПА (ГВ), микроскопическим полиангиитом и эозинофильным гранулематозом (СЧС). Считается, что роль АНЦА в развитии васкулитов патогенетическая и состоит в образовании иммунных комплексов *in situ*, а также в непосредственном воздействии на нейтрофилы и повреждении клеток эндотелия. Методы определения АНЦА: непрямой иммунофлюоресцентный и энзимсвязанный. Классический тип флюоресценции с-АНЦА к протеиназе-3 высокоспецифичен для ГПА. Специфичность для системных некротизирующих васкулитов иммунофлюоресцентного метода – 90%, а энзимсвязанного – 97%.

ГВ, некротизирующая гранулема верхних дыхательных путей с нефритом или гранулема злокачественная – так вы прежние названия ГПА. В 2011 г. Американским обществом ревматологов с поддержкой нефрологического сообщества было предложено переименовать ГВ в соответствии с номенклатурой системных васкулитов в ГПА. Дан-

* АНЦА-ассоциированные васкулиты.

Рис. 2. c-АНЦА (а) и p-АНЦА (б) ассоциированы с первичными системными васкулитами.
Fig 2. c-ANCA (a) and p-ANCA (b) associated with primary systemic vasculitis.



ный вариант системного васкулита претерпел несколько переименований. В 1897 г. McBride описал и опубликовал в медицинской литературе случай деструкции структур носа, названный позднее Woods (1921 г.) «злокачественной гранулемой носа», а еще позже (1933 г.) Stewart назвал данный патологический процесс «прогрессирующим легальным гранулематозным изъязвлением носа». Между тем в 1931 г. М. Klinger независимо от последнего описал это состояние как особую разновидность узелкового периартериита.

При гистологическом исследовании визуализируется морфологическая картина некротического васкулита с формированием некротизирующихся полиморфноклеточных гранул в стенке сосуда и окружающих тканях. Заболевание в большинстве случаев (80%) протекает в генерализованной форме, реже (20%) встречается ограниченный вариант. Несколько чаще болеют мужчины в возрасте 30–50 лет, крайне редко болезнь встречается у детей, поражая стенки орбиты и структуры носа. В случае поздней диагностики процесс может привести к слепоте [4]. В типичном

варианте развития ГПА регистрируется классическая триада: поражение ЛОР-органов, легких и почек.

- McBride в 1897 г. описал случай деструкции структур носа у 28-летнего пациента.
- М. Klinger в 1931 г. впервые описал особую разновидность узелкового периартериита.
- F. Wegener в 1936–1937 гг. дал подробное описание клиники и патогистологических изменений в тканях 3 погибших больных и выделил их в самостоятельную нозологическую форму (синдром Вегенера).
- Морфологическая картина – некротические васкулиты и некротизирующиеся полиморфноклеточные гранулемы в стенке сосуда и окружающих тканях.
- Генерализованная форма – 80%, ограниченная форма – 20%.
- Заболеваемость 1:25 тыс., мужчины болеют чаще, возраст 30–50 лет; 15% больных моложе 19 лет. Характерна классическая триада: поражение ЛОР-органов, легких и почек.

Клиническая картина ГПА (ГВ) проявляется в затруднении носового дыхания, сухости в носу, появлении скудных слизистых, а затем гнойных и кровянисто-гнойных выделений из носа с гнойно-кровянистыми корками на слизистой оболочке носа. У пациентов отмечаются лихорадка, слабость, недомогание, похудение, артралгии, миалгии. Затем присоединяются легочные симптомы: кашель, одышка, боль в груди, кровохарканье, выпот (в 85% случаев). Одним из ведущих признаков при ГПА является поражение ЛОР-органов (92% больных). Типичным для этой формы васкулита является развитие «седловидного» носа, что происходит из-за некротического процесса в хрящевой части носа (рис. 3).

Клиническое наблюдение 1. Больная С., 26 лет. Диагноз: ГПА, системная форма с поражением верхних дыхательных путей, органа слуха (кондуктивная тугоухость) и легких.

МСКТ придаточных пазух носа и орбит (рис. 4):

- деструкция носовой перегородки с формированием «седловидного» носа;
- деструкция стенок между полостью пазух и полостью носа с образованием единой полости, стенки которой покрыты некротизированной слизистой и корками.

Изменения в придаточных пазухах носа были абсолютно типичны для ГПА, однако поражения легких у данной пациентки совсем не соответствовали характерным изменениям при данной форме васкулита. При МСКТ были выявлены участки уплотнения по типу «матового стекла» или фиброза без признаков распада (рис. 5).

В других клинических случаях изменения легочной ткани были более выраженными и представляли собой яркий пример типичного проявления ГПА.

Рис. 3. МСКТ придаточных пазух носа и орбит. Деструкция костей носа, хрящевой части перегородки носа.

Fig. 3. Multispiral computed tomography of the paranasal sinuses and orbits. Destruction of the nasal bones, cartilaginous part of the nasal septum.



Рис. 4. МСКТ. Деструкция носовой перегородки (а, б) с формированием «седловидного» носа (в); 3D-реконструкция (г, д).
Fig. 4. Multispiral computed tomography. Destruction of the nasal septum (a, b) with the formation of a "saddle" nose (c); 3D-reconstruction (d, e).

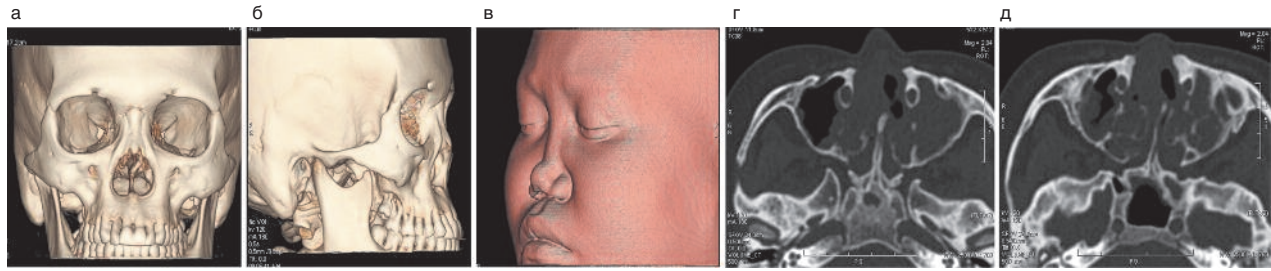
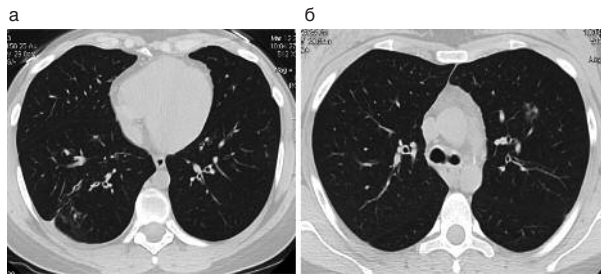


Рис. 5. МСКТ, аксиальная проекция. В нижней доле правого легкого (а) и в верхней доле левого легкого визуализируются участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» или фиброза без наличия деструкции легочной ткани.
Fig. 5. Multispiral computed tomography, axial projection. In the lower lobe of the right lung (a) and in the upper lobe of the left lung, areas of pulmonary tissue compaction are visualized as "frosted glass" or fibrosis without the presence of pulmonary tissue destruction.



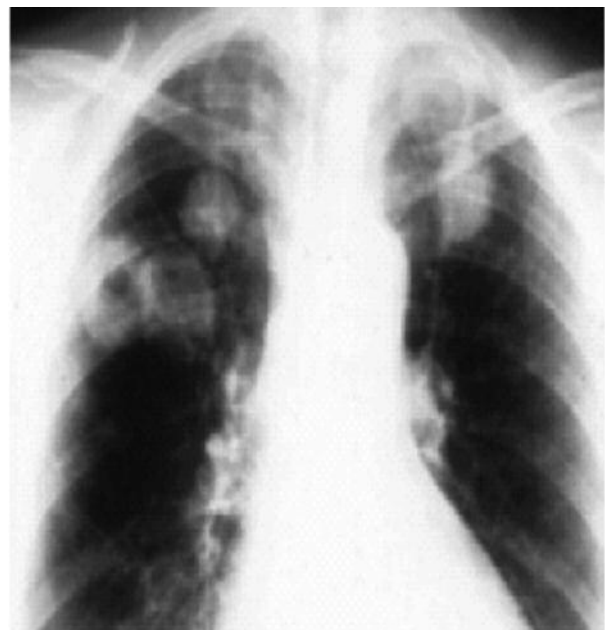
Клиническое наблюдение 2. Больной Л., 29 лет. Диагноз: ГПА (ГВ) с поражением кожи (язвенно-некротический васкулит), суставов, легких, сердца и почек (очаговый гломерулонефрит, активная фаза, хроническая почечная недостаточность II стадии) с гематологическими (анемия) и иммунологическими нарушениями высокой степени активности. На догоспитальном этапе пациенту была выполнена рентгенография органов грудной клетки, на которой были выявлены инфильтраты и образования округлой формы с наличием полостей распада (рис. 6), была заподозрена деструктивная пневмония.

Более яркая и типичная для ГПА рентгенологическая картина присутствовала на компьютерных томограммах (рис. 7).

Далеко не всегда начало заболевания бывает типичным, что создает определенные диагностические трудности, и, соответственно, увеличивается время до начала адекват-

Рис. 6. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции. В верхних отделах легких с обеих сторон визуализируются округлые образования с наличием центрального распада.

Fig. 6. Roentgenography of organs of a chest in the direct projection. In the upper parts of the lungs, rounded formations with the presence of a central decay are visualized on both sides.



ной терапии. Вот почему следует очень внимательно из большого количества симптомов выделять ведущие признаки и своевременно создавать правильную клиническую концепцию.

Рис. 7. МСКТ: во всех отделах легких множественные узлы и инфильтраты с полостями распада.
Fig. 7. Multispiral computed tomography: in all parts of the lungs, multiple nodes and infiltrates with decay cavities.

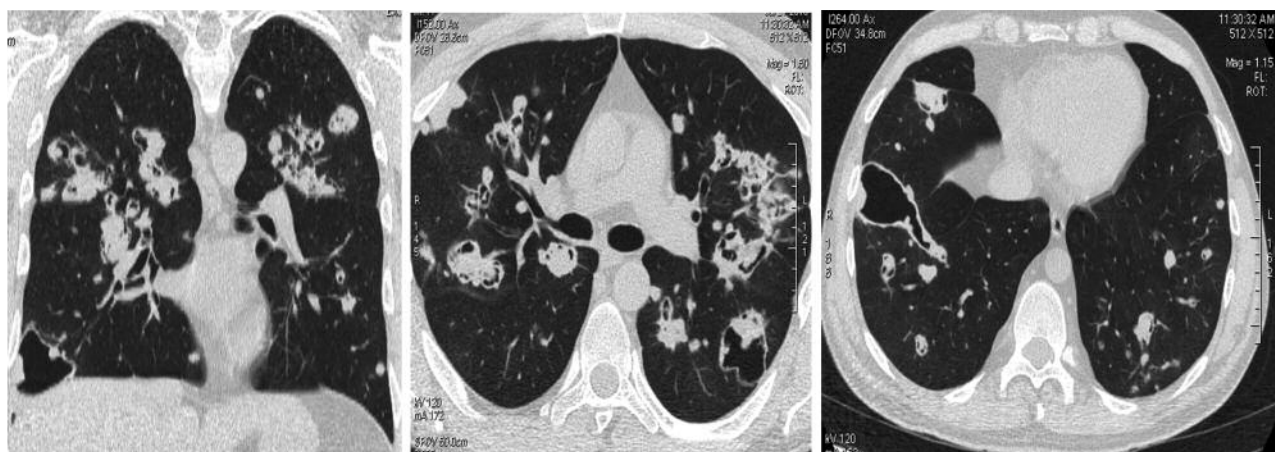


Рис. 8. МСКТ придаточных пазух носа и орбит. Распространенные деструктивные изменения.

Fig. 8. Multispiral computed tomography of the paranasal sinuses and orbits. Common destructive changes.



Клиническое наблюдение 3. Пациент Г., 62 года. Жалобы при поступлении на выраженную слабость, снижение массы тела на 10 кг, затруднение мочеиспускания, повышение температуры до фебрильных цифр, кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, редкое кровохарканье, выделения из носа гнойного характера, снижение чувствительности в кистях и стопах с последующим развитием тетрапареза. Позднее развился острый орхоэпидидимит, появился аноректальный свищ, нарастали признаки гнойного процесса в полости носа и придаточных пазухах. Выполнена МСКТ околоносовых пазух (рис. 8), при которой были выявлены распространенные деструктивные изменения носовой перегородки, костей носа и стенок верхнечелюстных пазух.

Была проведена экстренная операция – полисинусотомия. Результаты морфологического исследования: фрагменты слизистой оболочки носа с наличием «географических» некрозов (рис. 9), неравномерно выраженным фиброзом, отеком, лимфоплазматической и эозинофильной инфильтрацией; воспалительная инфильтрация значительно выражена, имеется васкулит мелких сосудов.

Большие участки некроза при ГПА имеют типичную географическую форму и содержат базофилы и кластеры гранулярных нейтрофилов (микроабсцессы). Зоны микроабсцессов увеличиваются и затем объединяются, формируя «географический» некроз. Большинство пациентов с активным генерализованным процессом имеют АНЦА в плазме крови. У данного пациента были обнаружены антитела к протеиназе-3.

Учитывая длительную лихорадку, проведена МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и магнитно-резонансная томография органов малого таза. Выявлены абсцессы левой почки, инфаркты селезенки, абсцессы малого таза и признаки правостороннего орхита (рис. 10, 11).

По совокупности клинико-лабораторных, морфологических и рентгенологических данных был установлен клинический диагноз: ГПА (ГВ), АНЦА-положительный, генерализованная форма, тяжелого течения с поражением верхних дыхательных путей, легких, почек и периферической нервной системы.

Начало заболевания с выраженной неврологической симптоматикой и урологическими жалобами у пациента в возрасте 62 года существенно затруднило установление правильного диагноза и своевременное назначение иммуносупрессивной терапии. Согласно статистическим данным неврологические нарушения в начале ГПА встречаются у 22–50% больных (Н. Nishino и соавт., 1993). Чаще развивается множественный мононеврит, реже встречается дистальная симметричная полинейропатия. В зарубежной литературе имеются сведения о манифесте ГПА с урогенитальной симптоматикой: изолированного поражения предстательной железы, тестикул или почек [5, 6].

Рис. 9: а – фибриноидный некроз сосудистой стенки с выраженной воспалительной инфильтрацией (окраска гематоксилин-эозином, $\times 20$); б – фрагмент слизистой оболочки с наличием базофильного «географического» некроза.

Fig. 9: a – fibrinoid necrosis of the vascular wall with severe inflammatory infiltration (color hematoxylin-eosin, $\times 20$); b – a fragment of the mucous membrane with the presence of basophilic geographical necrosis.

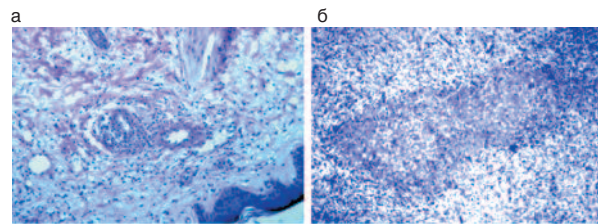
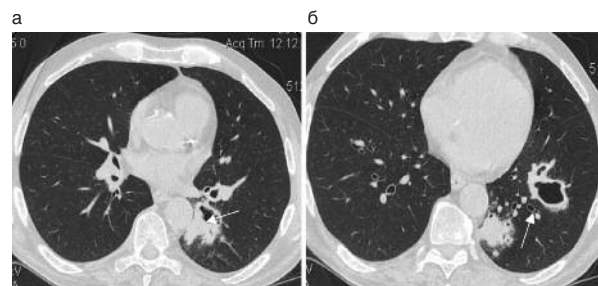


Рис. 10. МСКТ органов грудной клетки. В нижней доле левого легкого визуализируются участок инфильтрации с полостью распада (а) и солидный узел с распадом (б).

Fig. 10. Multispiral computed tomography of the chest. In the lower lobe of the left lung, an infiltration site with a decay cavity (a) and a solid node with decay (b) are visualized.



Диагностика системных васкулитов, и в частности ГПА, непростая, так как в клинической практике не всегда встречаются все клинические и рентгенологические признаки у одного пациента разом. Поэтому наличие как минимум четырех из них дает возможность установить правильный диагноз. Еще сложнее дифференциальная диагностика ГПА с другими васкулитами и заболеваниями, не входящими в список системных васкулитов, включающих в себя целый ряд нозологических форм, в том числе туберкулез, коллагенозы, грибковые поражения и др.

Дифференциальная диагностика ГПА:

- СЧС.
- Узелковый периартериит.
- Аллергические васкулиты.
- Срединная гранулема лица, сифилис (при перфорации костно-хрящевого отдела носовой перегородки).
- Туберкулез (при перфорации хрящевого отдела носовой перегородки).
- Лимфоматоидный гранулематоз.
- Коллагенозы.
- Грибковое поражение легких.
- Злокачественные новообразования.
- Инфекции, сопровождающиеся гранулематозным воспалением.

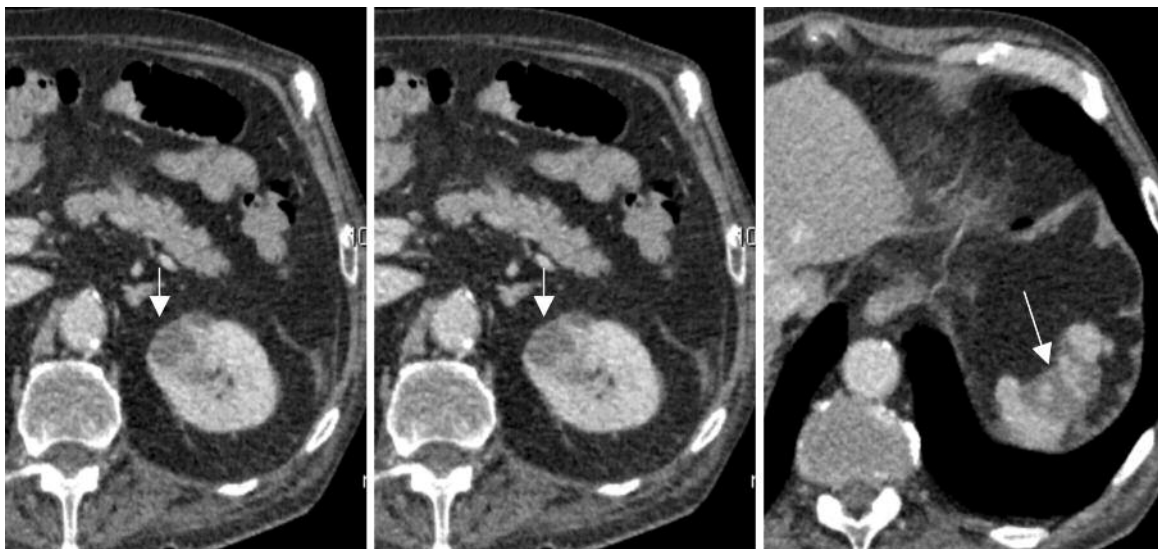
Разработаны дифференциально-диагностические критерии ГПА, применяемые в трудных клинических ситуациях.

Дифференциально-диагностические критерии ГПА (ГВ):

- Отсутствие бронхиальной астмы, в отличие от СЧС.
- Выявление с-АНЦА, в отличие от р-АНЦА при СЧС.
- Образование гранул с большим количеством гигантских многоядерных клеток типа Пирогова-Лангханса, кроме стадии отека и некроза сосудистой стенки, как при узелковом периартериите.
- Деструктивный процесс при ГВ никогда не распространяется на твердое небо, как при сифилисе; распростра-

Рис. 11. МСКТ органов брюшной полости. Визуализируются множественные гиподенсные участки в паренхиме левой почки и в селезенке (стрелки).

Fig. 11. Multispiral computed tomography of the abdominal cavity. Multiple hypodens sites in the parenchyma of the left kidney and in the spleen are visualized (arrows).



няется на все отделы перегородки, в отличие от туберкулеза, когда поражается только хрящевая часть.

- Повышение уровня иммуноглобулинов G и A, понижение уровня иммуноглобулина M.

Таким образом, многообразие клинико-рентгенологических проявлений ГПА (ГВ) требует грамотного и тщательного анализа полученного диагностического материала. Наш практический опыт и анализ современной отечественной и зарубежной литературы позволяют сделать следующие выводы:

- Клинические признаки системных васкулитов неспецифичны, поэтому их диагностика, как правило, отсрочена по времени.
- Методы лучевой диагностики, особенно МСКТ, являются особенно ценными для неинвазивной диагностики легочных васкулитов.
- Выявление деструктивных изменений в придаточных пазухах носа, орбитах и в легочной ткани должно служить серьезной мотивацией для проведения анализа крови на АНЦА.
- Учитывая серьезные последствия гранулематозного процесса придаточных пазух и орбит у детей (возможна слепота), необходимо уделять особое внимание диагностике ГПА у детей на ранней стадии развития процесса.
- Наличие неврологической и урологической симптоматики не противоречит включению в диагностический алгоритм ГПА.

- Сочетание рентгеновских и клинических признаков – верный путь к наиболее ранней диагностике васкулитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Бекетова Т.В. Современная классификация системных васкулитов. Клиницист. 2015; 2: 8–11. [Beketova T.V. Sovremennaya klassifikatsiya sistemnykh vaskulitov. Klinitsist. 2015; 2: 8–11 (in Russian).]
2. Нуднов Н.В., Шейх Г.Г., Кармазановский Г.Г. и др. Компьютерная томография в диагностике легочных поражений при гранулематозе с полиангиитом. Учебное пособие. М.: Крафт+, 2017. [Nudnov N.V., Sheikh G.G., Karmazanovskii G.G. et al. Computed tomography in the diagnosis of pulmonary lesions in granulomatosis with polyangiitis. Tutorial. Moscow: Kraft, 2017 (in Russian).]
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1–11.
4. Овсянников Д.Ю., Ильинская А.С., Ахвледиани С.Д. и др. Легочно-почечный синдром у детей: клиническое наблюдение гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и синдрома Гудпасчера. Педиатрия. 2015; 94 (4): 43–51. [Ovsyannikov D.Yu., Il'inskaya A.S., Akhvediani S.D. et al. Legochno-pochechnyy sindrom u detei: klinicheskoe nabludenie granulematoz s poliangiitom (Vegenera) i sindroma Gudpaschera. Pediatriia. 2015; 94 (4): 43–51 (in Russian).]
5. Brimo F, Lachapelle J, Epstein JI. Testicular Vasculitis: A Series of 19 Cases. Urology 2011; 77: 1043–8.
6. Dufoir J-F, Le Gallou T, Cordier L-F et al. Urogenital Manifestations in Wegener Granulomatosis. Medicine 2012; 91: 67–74.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Королева Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mmact01@yandex.ru

Чичкова Наталья Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>

Соколова Ирина Александровна – канд. мед. наук, глав. рентгенолог, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клиники №2 ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8991-6884>

Бунчева Анна Витальевна – ординатор каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Irina M. Koroleva – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mmact01@yandex.ru

Natalia V. Chichkova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6962-3260>

Irina A. Sokolina – Cand. Sci. (Med.), Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8991-6884>

Anna V. Buncheva – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

«Боткинские четверги»

Уважаемые коллеги!

Перед вами новая и, надеемся, в будущем постоянная рубрика журнала «Consilium Medicum». Идея ее создания возникла относительно недавно. Вот уже на протяжении 2 с лишним лет на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы еженедельно по четвергам проходят клиничко-рентгенологические консилиумы, в которых наряду с врачами больницы участие принимают сотрудники и слушатели кафедр рентгенологии и радиологии (заведующий кафедрой – профессор И.Е. Тюрин) и пульмонологии (заведующий кафедрой – профессор А.И. Синопальников) ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России*. В рамках подобных консилиумов происходит мультидисциплинарное обсуждение трудных для дифференциальной диагностики и редко встречающихся заболеваний органов дыхания. Свидетельством известности и востребованности подобных встреч является их все возрастающая популярность среди врачей других больниц, госпиталей, поликлиник и сотрудников высших медицинских образовательных учреждений столицы.

Накопленный за это время богатый и чрезвычайно интересный клинический материал, по нашему мнению, может оказаться полезным широкому кругу врачей в их повседневной работе, и склонил нас к созданию подобной рубрики на страницах журнала, не только созвучного в своем названии с идеей «Боткинских четвергов», но и имеющего самую обширную читательскую аудиторию в нашей стране.



СИНОПАЛЬНИКОВ Александр Игоревич



ТЮРИН Игорь Евгеньевич

Клинический случай

Эмболия легочной артерии «костным цементом» при проведении чрескожной вертебропластики

А.И. Синопальников✉, И.Е. Тюрин

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

✉aisyn@list.ru

Аннотация

Чрескожная вертебропластика (ЧКВП) – малоинвазивное вмешательство, широко распространенное в настоящее время в лечении болевого синдрома, обусловленного переломами тел позвонков на почве остеопороза, травмы или их опухолевого поражения. К числу потенциально серьезных осложнений ЧКВП относится эмболия легочной артерии фрагментами «костного цемента», попадающими в паравerteбральную венозную систему и далее, через v. azygos и нижнюю полую вену, достигающими легочного артериального русла. В статье представлено описание 2 случаев легочной эмболии у пациентов, перенесших ЧКВП по поводу гемангиомы тел позвонков с выраженным болевым синдромом.

Ключевые слова: чрескожная вертебропластика, эмболия легочной артерии.

Для цитирования: Синопальников А.И., Тюрин И.Е. «Боткинские четверги». Эмболия легочной артерии «костным цементом» при проведении чрескожной вертебропластики. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 86–88. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190696

Clinical Case

Pulmonary embolism with "bone cement" during percutaneous vertebroplasty

Aleksandr I. Sinopal'nikov✉, Igor E. Tyurin

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉aisyn@list.ru

Abstract

Percutaneous vertebroplasty (PCVP) is a minimally invasive intervention that is currently widely used to treat pain caused by vertebral fractures due to osteoporosis, trauma or tumor. Potentially serious complications of PCVP include pulmonary embolism with "bone cement" fragments that enter the paravertebral venous system and then via v. azygos and inferior vena cava reach the pulmonary artery. The article provides a description of 2 cases of pulmonary embolism in patients undergoing PCVP due to vertebral hemangioma with severe pain.

Key words: percutaneous vertebroplasty, pulmonary embolism.

For citation: Sinopal'nikov A.I., Tyurin I.E. Pulmonary embolism with "bone cement" during percutaneous vertebroplasty. Consilium Medicum. 2019; 21 (11): 86–88. DOI: 10.26442/20751753.2019.11.190696

*Информацию о времени и месте проведения очередных консилиумов вы сможете узнать у доцента кафедры пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Анны Геннадьевны Романовских (тел.: 8-903-575-05-13).

Черескожная вертебропластика (ЧКВП), впервые предложенная Р. Galibert и соавт. в 1987 г. [1], – малоинвазивное вмешательство, широко распространенное в настоящее время в лечении болевого синдрома, обусловленного переломами тел позвонков на почве остеопороза, травмы или их опухолевого поражения. Несмотря на минимальную инвазивность (ЧКВП – введение полиметилметакрилата, или «костного цемента», через ножку дуги в тело позвонка с целью восстановления его высоты, стабилизации костных трабекул и облегчения/купирования болевого синдрома), данный метод характеризуется немалым числом осложнений, которые в большинстве случаев не имеют серьезного клинического значения. К числу потенциально серьезных осложнений ЧКВП относится эмболия легочной артерии (ЭЛА) фрагментами «костного цемента», попадающими в паравerteбральную венозную систему и далее, через v. azugos и нижнюю полую вену, достигающими легочного артериального русла. Диапазон проявлений этого осложнения варьирует от случайной рентгенологической находки в послеоперационном периоде до пусть редких, но жизнеугрожающих эпизодов экстравазации («утечки») «костного цемента», заканчивающихся фатально [2–4].

Ниже мы представляем описание 2 случаев легочной эмболии у пациентов, перенесших ЧКВП по поводу гемангиомы тел позвонков с выраженным болевым синдромом.

Случай 1

Больная К., 58 лет, 29.02.2016 перенесла операцию ЧКВП по поводу гемангиомы тела L3 позвонка, сопровождав-

шейся выраженным болевым синдромом. В послеоперационном периоде пациентка отметила появление интенсивных головных болей, головокружения, немотивированной слабости, чувства нехватки воздуха. Со слов больной, в тот период отмечался кратковременный эпизод снижения артериального давления до 90/60 мм рт. ст. Несмотря на указанные жалобы, дающие основание предполагать развитие ЭЛА депозитами «костного цемента», каких-либо дополнительных исследований, в том числе рентгенографии и/или компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, выполнено не было. Спустя 2 дня после проведенного оперативного вмешательства на фоне неполного обратного развития указанных симптомов больная выписана из стационара.

В марте 2017 г. при проведении рентгенографии органов грудной клетки в рамках диспансерного обследования выявлены линейные образования в проекции корня правого легкого высокой плотности, что потребовало в последующем проведения КТ органов грудной клетки (рис. 1). Характер КТ-изменений (высокоплотные включения в теле L3 позвонка и просвете сегментарных легочных артерий, повторяющих форму сосудов) с учетом анамнестических указаний на ранее перенесенную ЧКВП позволил утвердиться в диагнозе легочной эмболии депозитами «костного цемента». Каких-либо жалоб в тот период обследования больная не предъявляла. ЭКГ- и эхокардиографических признаков легочной гипертензии и гемодинамической перегрузки правых отделов сердца не выявлено; систолическое давление в легочной артерии – 25 мм рт. ст. Показатели оксигенации по данным пульсоксиметрии составляли 97–98%; десатурации при выполнении физической нагрузки (подъем на несколько маршей лестницы в привычном темпе) не отмечалось.

Случай 2

Больной Н., 37 лет, 02.08.2018 перенес операцию ЧКВП в связи с вертеброгенным болевым синдромом на почве гемангиомы тела Th4 позвонка. В послеоперационном периоде у пациента непродолжительное время отмечались кровохарканье, боли в правой половине грудной клетки, усиливающиеся при попытке глубокого вдоха и покашливании, затрудненное дыхание, описываемое больным как «стеснение в груди». Несмотря на характер предъявляемых жалоб, «подозрительных» в отношении легочной эмболии, дополнительного обследования не проводилось, и больной был выписан из стационара на следующий день после операции (03.08.2018). При осмотре терапевтом спустя 14 дней после ЧКВП пациент сообщил об эпизоде респираторного дискомфорта и непродолжительном кровохарканье, в связи с чем выполнена КТ органов грудной клетки (рис. 2), в ходе которой выявлены высокоплотные

Рис. 1. КТ-исследование области груди и живота без внутривенного контрастирования больной К., 58 лет. Проекция максимальной интенсивности: фронтальная (а) и сагиттальная проекции (б). «Костный цемент» в теле L3 позвонка (1), в паравerteбральных сосудах (2) и легочных артериях (3).

Fig. 1. Non-contrast CT scan of the chest and abdomen of patient K., 58 years old. Maximum intensity projections: frontal (a) and sagittal projections (b). "Bone cement" in the vertebral body of L3 (1), in the paravertebral vessels (2) and pulmonary arteries (3).

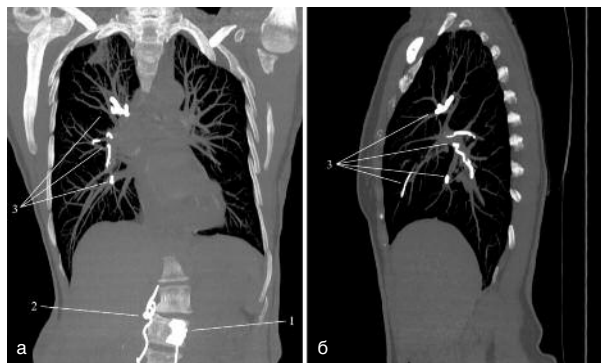
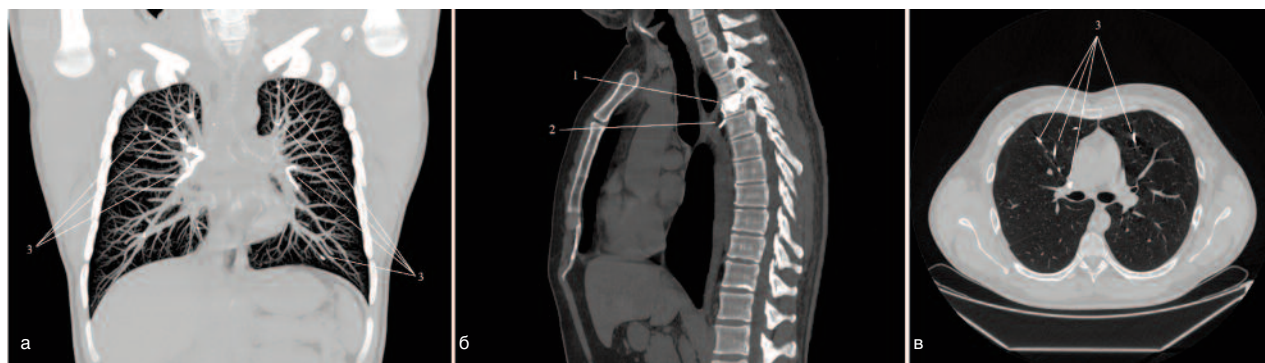


Рис. 2. КТ-исследование области груди и живота без внутривенного контрастирования больного Н., 37 лет. Проекция максимальной интенсивности: фронтальная (а), сагиттальная (б); поперечная (в) проекции. «Костный цемент» в теле Th3 позвонка (1), паравerteбральных сосудах (2), долевых и сегментарных ветвях легочной артерии (3).

Fig. 2. Non-contrast CT scan of the chest and abdomen of patient N., 37 years old. Maximum intensity projections: frontal (a), sagittal (b); transverse (c) projection. "Bone cement" in the vertebral body of Th3 (1), paravertebral vessels (2), lobar and segmental branches of the pulmonary artery (3).



включения в тело Th5 позвонка, в прилежащих к нему паравертебральных венах и просвете сегментарных легочных артерий, повторяющих форму сосудов.

В ходе дополнительного эхокардиографического обследования признаков легочной гипертензии, нарушений внутрисердечной гемодинамики и гемодинамической перегрузки правых отделов сердца не выявлено. При возвращении к привычному ритму жизни, возобновлении занятий спортом каких-либо неприятных субъективных ощущений больной не испытывал. Рекомендовано повторное КТ-исследование органов грудной клетки через 6 мес.

Представленные клинические наблюдения объединяет то обстоятельство, что в обоих случаях имела место достаточно яркая клиническая манифестация легочной эмболии фрагментами «костного цемента» в раннем послеоперационном периоде, но при этом ни одному из пациентов не выполнена ни КТ, ни даже рентгенография органов грудной клетки, что позволило бы своевременно диагностировать это серьезное осложнение ЧКВП.

Несмотря на то что абсолютное большинство ЭЛА протекает бессимптомно, врачи должны быть осведомлены, что те или иные проявления респираторного дискомфорта могут возникнуть спустя месяцы и даже годы после перенесенного вмешательства. Вероятно, помимо попадания «костного цемента» в полую вену и v. azygos предстоит определить и другие предикторы и факторы риска ЭЛА при ЧКВП. Учитывая значительно превосходящую ожидания частоту эмболических эпизодов, пусть и крайне редко оказывающихся жизнеугрожающими, оправданным представляется выполнение рентгенографии органов грудной клетки в послеоперационном периоде во всех случаях. Доступность для сравнения данных предоперационного рентгенологического исследования увеличивает полезность этой рекомендации.

Поскольку до настоящего времени описываются лишь единичные случаи ЭЛА при ЧКВП, то естественно предположить отсутствие четкого терапевтического протокола, который был бы общепринятым стандартом. Вместе с тем очевидна гетерогенность пациентов, переносящих данное осложнение:

- 1) бессимптомная периферическая ЭЛА;
- 2) симптоматическая периферическая ЭЛА;
- 3) бессимптомная центральная ЭЛА;
- 4) симптоматическая центральная ЭЛА, – что не может не влиять на краткосрочный и долговременный прогноз, а также на различия в подходах к ведению данной категории больных [5].

Приведенное разделение базируется на привычной категоризации: окклюзия на уровне легочного ствола, правой или левой главных легочных артерий – центральная ЭЛА;

более дистальная локализация депозитов «костного цемента» – периферическая ЭЛА.

Наиболее распространенными являются следующие лечебные подходы [6, 7]:

- А. Пациенты, отнесенные к 1-й группе («бессимптомная периферическая ЭЛА»), не нуждаются в какой-либо терапии и подлежат лишь проспективному наблюдению. Впрочем, вопрос о целесообразности назначения этой категории лиц системной антикоагулянтной терапии до настоящего времени остается предметом дискуссии.
- Б. Пациентам, отнесенным ко 2-й («симптоматическая периферическая ЭЛА») и 3-й группам («бессимптомная центральная ЭЛА»), показано консервативное лечение, сходное с таковым при тромбоэмболии ветвей легочной артерии, – начальная гепаринотерапия с последующим переходом на оральные антикоагулянты (варфарин) в течение 3–6 мес.
- В. Развитие симптоматической центральной ЭЛА (пациенты 4-й группы) – показание для хирургической эмболизации.

Существует согласие среди врачей, что подходы к ведению больных с ЭЛА при ЧКВП должны основываться на наличии симптомов и локализации эмболов, но до настоящего времени стандартизованные диагностический и лечебный протоколы еще не созданы. Впрочем, есть надежда, что они станут доступными в ближайшем будущем, учитывая растущий объем информации об этом осложнении ЧКВП, когда-то еще казавшемся необычным и маловероятным.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angio-ma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987; 33: 166–8.
2. Unal E, Balci S, Atceken Z et al. Nonthrombotic pulmonary artery embolism: imaging findings and review of the literature. *Am J Roentgenol* 2017; 208: 505–16.
3. Wang LJ, Yang HL, Shi YX et al. Pulmonary cement embolism associated with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty: a systematic review. *Orthop Surg* 2012; 4: 182–9.
4. Krueger A, Blumel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J* 2009; 18: 1257–65.
5. Ignacio JMF, Ignacio KHD. Pulmonary embolism from cement augmentation of the vertebral body. *Asian Spine J* 2018; 12: 380–7.
6. Duran C, Sirvanci M, Aydogan M et al. Pulmonary cement embolism: a complication of percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol* 2007; 48: 854–9.
7. Toru U, Coskun T, Acat M et al. Pulmonary cement embolism following percutaneous vertebroplasty. *Case Rep Pulmonol* 2014; 2014: 851573.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Тюрин Игорь Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Aleksandr I. Sinopal'nikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru

Igor E. Tyurin – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.11.2019

a o a a
o

