

CONSILIUM MEDICUM

Том 24, №9, 2022

VOL. 24, No. 9, 2022

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

Перепрофилированные противомикробные и противовирусные препараты для лечения COVID-19: безопасность и побочные эффекты в реальной клинической практике

■ Изменения голоса в период пандемии COVID-19

■ Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога

■ Эффективность таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией цетилпиридиния хлорида и бензадимина гидрохлорида против вируса гриппа А

■ Резолюция экспертов Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов

■ Эффективность и предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонным аллергическим ринитом

■ Эффективность использования сверхэластичных нитиноловых стапедальных протезов в сравнении с титановыми при хирургическом лечении пациентов с отосклерозом

■ Септический церебральный венозный тромбоз в оториноларингологии

■ Новый подход в лечении хронического двустороннего паралитического стеноза гортани

■ Саркоидоз носоглотки. Клинический случай

■ Эстеziонейробластома. Ретроспективный анализ 10 наблюдений

■ Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии

■ МСКТ в оценке инвазии структур средостения при гигантских новообразованиях органов грудной клетки

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

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

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

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2022, том 24, №9

Авдеев Сергей Николаевич

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Научно-исследовательский
институт пульмонологии,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Крюков Андрей Иванович,

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

Морозова Светлана Вячеславовна,

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

Чучалин Александр Григорьевич,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Российский национальный
исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 28 100 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.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. 2022 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocor.ru

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературные редакторы-корректоры:

Полина Правдикова, Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография:

ООО «Радугапринт»

117105, Москва,

Варшавское ш., д. 28А



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

The Journal was founded in 1999.

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

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

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

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

Editorial Board, Consilium Medicum, 2022, Volume 24, No. 9

Sergei N. Avdeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy
of Sciences, Research Institute
of Pulmonology, Sechenov First Moscow
State Medical University
[Sechenov University],
Moscow, Russia

Andrei I. Kriukov,

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

Svetlana V. Morozova,

M.D., Ph.D., Professor, Sechenov First
Moscow State Medical University
[Sechenov University],
Moscow, Russia

Aleksandr G. Chuchalin,

M.D., Ph.D., Professor, Academician
of the Russian Academy of Sciences,
Pirogov Russian National Research
Medical University,
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

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

Circulation: 28 100 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consilium.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. 2022.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

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

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

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

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st.,
Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:
Boris Filimonov

Science Editor:
Yulia Astrakhantseva

Literary Editors-Proofreaders:
Polina Pravdikova, Mariia Manziuk

Design and Layout:
Sergey Sirotn

Printing House:
Radugaprint
28A Varshavskoe hw,
Moscow, Russia



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, 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., академик 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 И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
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)
Погожева А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адашкевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигорова А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

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

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

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

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, 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)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)

Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

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

РЕВМАТОЛОГИЯ

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

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

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

ФТИЗИАТРИЯ

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

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
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)
Дедев И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Drapkina, 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

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

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigorieva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. 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)
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

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

NEUROLOGY

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

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)

Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, 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)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
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)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

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

PHTHISIOLOGY

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

SURGERY

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

ENDOCRINOLOGY

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

Содержание

	ОБЗОР
Перепрофилированные противомикробные и противовирусные препараты для лечения COVID-19: безопасность и побочные эффекты в реальной клинической практике (научный обзор)	
М.В. Леонова	567
	ОБЗОР
Изменения голоса в период пандемии КОВИД-19 (COVID-19)	
Е.Ю. Радциг, А.Д. Егина	575
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эффективность растительных лекарственных препаратов при лечении острых респираторных инфекций в реальной клинической практике	
В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Е.А. Шевчик, А.Н. Золотова, А.Н. Никифорова, Д.А. Сивохин	579
	ОБЗОР
Вирулицидная эффективность таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией цетилпиридиния хлорида и бензидамина гидрохлорида против вируса гриппа А	
О.В. Филиппова	588
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Возможности широкодетекторной МСКТ в оценке инвазии структур средостения при гигантских новообразованиях органов грудной клетки	
И.М. Королева, В.Д. Паршин, Э.З. Мухаматуллина, М.А. Мищенко	595
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эффективность использования сверхэластичных нитиноловых стапедальных протезов в сравнении с титановыми при хирургическом лечении пациентов с отосклерозом	
Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.А. Пашинина, С.В. Коханюк, А.В. Смирнова, А.Г. Зухба	603
	КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ
Аденома среднего уха: клиническое наблюдение	
В.А. Сайдулаев, Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, Т.И. Гаращенко, А.С. Юнусов, О.А. Пашинина, П.У. Умаров	609
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога. Клинический случай	
В.В. Шиленкова	612
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эстеионейробластома. Ретроспективный анализ 10 наблюдений	
Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, М.А. Огнерубова	618
	ОБЗОР
Пути проникновения глюкокортикостероидов из барабанной полости к структурам внутреннего уха	
М.Л. Блинова, А.Е. Голованов, В.С. Исаченко	626
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Септический церебральный венозный тромбоз в оториноларингологии. Клинический случай	
А.А. Кривопапов, А.Ю. Щербук, Ю.А. Щербук, И.И. Саркисян, П.А. Шамкина, А.И. Глущенко	632
	МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ
Сдерживание роста антимикробной резистентности в современных условиях: фокус на повышение эффективности лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей в амбулаторных условиях	
	638
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Идиопатический легочный фиброз: клинический случай длительного наблюдения	
Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, М.С. Бельснер, М.А. Короткая	640
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной <i>Herpes simplex virus</i>, <i>Cytomegalovirus Human</i> и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом	
В.Ю. Мишин, А.В. Мишина, Д.А. Лежнев, А.Л. Собкин, И.В. Шашенков	645
	ОБЗОР
Новый подход в лечении хронического двустороннего паралитического стеноза гортани	
П.И. Панченко, А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина, Е.С. Мазеина	651
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Саркоидоз носоглотки. Клинический случай	
К.И. Сапова, С.С. Гайдуков, А.В. Воронов, А.Н. Науменко, И.И. Саркисян	655
	ОБЗОР
Гиперакузия у детей	
Е.А. Левина, С.В. Левиц, А.В. Храмов, С.Б. Сугарова, В.А. Воронов	659

Contents

REVIEW

Repurposed antimicrobial and antiviral drugs for COVID-19 treatment: safety and side effects in real clinical practice (scientific review)

Marina V. Leonova 

567

REVIEW

Voice changes during the COVID-19 pandemic

Elena Iu. Radtsig, Anastasiia D. Egina

575

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections in real clinical practice

Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Elena A. Shevchik, Anna N. Zolotova, Anna N. Nikiforova, Dmitrii A. Sivokhin

579

REVIEW

Virucidal efficacy of cetylpyridinium chloride and benzydamine hydrochloride fixed combination lozenges against influenza A virus

Olga V. Filippova

588

ORIGINAL ARTICLE

The possibilities of wide-range MSCT in assessing the invasion of mediastinal structures in giant neoplasms of the thoracic organs

Irina M. Koroleva, Vladimir D. Parshin, Elvira Z. Mukhamatullina, Maria A. Mishchenko 

595

ORIGINAL ARTICLE

The effectiveness of the use of superelastic nitinol stapedial prostheses in comparison with titanium ones in the surgical treatment of patients with otosclerosis

Khassan M.A. Diab, Nikolai A. Daikhes, Olga A. Pashchinina, Svetlana V. Kokhanyuk, Anastasiya V. Smirnova, Amina G. Zukhba

603

CASE REPORT

Adenoma of middle ear: clinical case

Vakharsolta A. Saydulaev, Khassan M.A. Diab, Nikolai A. Daikhes, Tatiana I. Garashchenko, Adnan S. Yunusov, Olga A. Pashchinina, Parviz U. Umarov

609

CASE REPORT

Allergic rhinitis and comorbid diseases. Otorhinolaryngologist's view. Case report

Viktoria V. Shilenkova

612

ORIGINAL ARTICLE

Esthesioneuroblastoma. Retrospective analysis of 10 observations

Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova, Marina A. Ognerubova 

618

REVIEW

Ways of penetration of glucocorticosteroids from the tympanic cavity to the structures of the inner ear

Marina L. Blinova, Andrei E. Golovanov, Vadim S. Isachenko

626

CASE REPORT

Cerebral venous thrombosis in otorhinolaryngology. Case report

Aleksandr A. Krivopalov, Aleksandr Yu. Shcherbuk, Yurii A. Shcherbuk, Irina I. Sarkisyan, Polina A. Shamkina, Alexandra I. Glushchenko 

632

CONFERENCE PROCEEDINGS

Fighting against antimicrobial resistance: focus on improving the efficiency of treatment of respiratory infections in outpatient settings

638

CASE REPORT

Idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical case of long-term follow-up

Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Maria S. Belsner, Marina A. Korotkaya

640

ORIGINAL ARTICLE

Clinic and diagnosis and comorbidity of respiratory tuberculosis and viral pneumonia caused by *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus Human* and SARS-CoV-2 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency

Vladimir Yu. Mishin, Anastasiia V. Mishina, Dmitry A. Lezhnev, Aleksandr L. Sobkin, Ivan V. Shashenkov

645

REVIEW

A new approach in the treatment of chronic bilateral paralytic stenosis of the larynx

Pavel I. Panchenko, Aleksandr A. Krivopalov, Polina A. Shamkina, Ekaterina S. Mazeina

651

CASE REPORT

Nasopharyngeal sarcoidosis: a clinical case

Kseniia I. Sapova, Stanislav S. Gaydukov, Aleksey V. Voronov, Arkadiy N. Naumenko, Irina I. Sarkisyan 

655

REVIEW

Hyperacusis in children

Elena A. Levina, Sergey V. Levin, Alexey V. Khramov, Serafima B. Sugarova, Victor A. Voronov 

659

Перепрофилированные противомикробные и противовирусные препараты для лечения COVID-19: безопасность и побочные эффекты в реальной клинической практике (научный обзор)

М.В. Леонова✉

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

Аннотация

Пандемия COVID-19 бросила вызов новым этиотропным средствам, что привело к экстренному перепрофилированию противомикробных и противовирусных препаратов для лечения новой инфекции по результатам экспериментальных исследований *in silico*, *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований. Однако вопросам безопасности перепрофилированных препаратов уделялось меньше внимания. Воздействие перепрофилированных препаратов с ограниченными доказательствами соотношения «риск-польза» при COVID-19 требовало адаптации мониторинга безопасности, что повлияло на полноту и качество отчетов, а проведение оценки причинно-следственных связей стало самой сложной задачей. Представлен обзор накопленных за период пандемии COVID-19 данных о характере нежелательных реакций, связанных с применением перепрофилированных препаратов (гидроксихлорохина, хлорохина, ремдесивира, фавипиравира, лопинавира/ритонавира, рибавирина), используемых в реальной практике. Использовались результаты рандомизированных контролируемых исследований и наблюдательных исследований, систематических обзоров и метаанализов. Согласно систематизированным данным по безопасности применения гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19 при краткосрочном лечении (≤ 14 дней), включая серию метаанализов, риск развития нежелательных эффектов повышен в 1,5–2 раза; основные проявления – удлинение интервала QT и аритмии (до 25%), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (до 50%), повышение уровня билирубина (3%) и трансаминаз (до 10%), дерматологические (до 10%) и нейрорпсихические побочные эффекты (до 21,7%). Большинство побочных эффектов перепрофилированных противовирусных препаратов группы аналогов нуклеозидов связано с их прямым цитотоксическим действием, что проявляется токсическим поражением ЖКТ, гепатотоксичностью, нефротоксичностью, кардиотоксичностью, гематотоксичностью. Наибольшее количество побочных эффектов со стороны ЖКТ и печени наблюдалось для лопинавира/ритонавира в сравнении с другим препаратами. Выявлены новые побочные эффекты для ремдесивира при использовании в условиях пандемии COVID-19 – кардиотоксичность (брадикардия и тяжелая гипотензия) и нефротоксичность, что расценено регуляторными органами как «сигнал безопасности». Для решения задач по оценке причинно-следственной связи потребуются дальнейшие более тщательные исследования и анализы. Накопленная информация в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 должна подвергаться постоянному динамическому анализу и публиковаться в медицинских изданиях для оповещения клиницистов.

Ключевые слова: противовирусные препараты, перепрофилированные препараты, COVID-19, безопасность, побочные эффекты

Для цитирования: Леонова М.В. Перепрофилированные противомикробные и противовирусные препараты для лечения COVID-19: безопасность и побочные эффекты в реальной клинической практике (научный обзор). Consilium Medicum. 2022;24(9):567–573.

DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201763

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Repurposed antimicrobial and antiviral drugs for COVID-19 treatment: safety and side effects in real clinical practice (scientific review)

Marina V. Leonova✉

Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

Abstract

The COVID-19 pandemic has posed a challenge for new etiologic agents, leading to an urgent repurposing of antimicrobial and antiviral drugs to treat a new infection based on the results of *in silico*, *in vitro*, *in vivo* experimental studies, and clinical trials. However, less attention has been paid to the safety of repurposed drugs. Exposure to repurposed drugs with limited risk-benefit evidence in COVID-19 required adaptation of safety monitoring, which affected the completeness and quality of reports, and making causality assessments the most difficult task. A review of data accumulated over the period of the COVID-19 pandemic on the nature of adverse reactions associated with the use of repurposed drugs (hydroxychloroquine, chloroquine, remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, ribavirin) used in real practice is presented. The results of RCTs and observational studies, systematic reviews and meta-analyses were used. Systematized data on the safety of the use of hydroxychloroquine and chloroquine in patients with COVID-19 in short-term treatment (≤ 14 days), including a series of meta-analyses, the risk of adverse effects was increased by 1.5–2 times; the main manifestations are prolongation of the QT interval and arrhythmias (up to 25%), gastrointestinal disorders (up to 50%), increased levels of bilirubin (3%) and transaminases (up to 10%), dermatological (up to 10%) and neuropsychiatric side effects (up to 21.7%). Most of the side effects of repurposed antiviral drugs of the nucleoside analog group are associated with their direct cytotoxic effect, which is manifested by toxic damage to the gastrointestinal tract, hepatotoxicity, nephrotoxicity, cardiotoxicity, and hematotoxicity. The greatest number of side effects from the gastrointestinal tract and liver were observed for lopinavir/ritonavir in comparison with other drugs. New side effects have been identified for remdesivir when used in the context of the COVID-19 pandemic – cardiotoxicity (bradycardia and severe hypotension) and nephrotoxicity, which was regarded by regulatory authorities as a “safety signal”. To solve the problems of assessing the cause-and-effect relationship, further more thorough research and analysis will be required. The accumulated information in the context of the ongoing COVID-19 pandemic should be subject to ongoing dynamic analysis and published in medical journals to alert clinicians.

Keywords: antiviral drugs, repurposed drugs, COVID-19, safety, side effects

For citation: Leonova MV. Repurposed antimicrobial and antiviral drugs for COVID-19 treatment: safety and side effects in real clinical practice (scientific review). Consilium Medicum. 2022;24(9):567–573. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201763

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Леонова Марина Васильевна** – чл.-кор. РАЕН, д-р мед. наук, проф., клин. фармаколог, член Московского регионального отделения организации МОО «Ассоциация клинических фармакологов». E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

✉ **Marina V. Leonova** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RANS, Association of Clinical Pharmacologists. E-mail: anti23@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8228-1114

Коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), затронула миллионы людей во всем мире и объявлена пандемией с 11 марта 2020 г.

Статистика заболеваемости COVID-19 на 15 июня 2022 г. уже достигла 540 млн человек, что вызвано еще более контагиозным штаммом омикрон [1]. Новые оценки Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывают, что общее число погибших, прямо или косвенно связанных с пандемией COVID-19 (описываемой как «избыточная смертность»), в период с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. составило приблизительно 14,9 млн человек (в диапазоне от 13,3 до 16,6 млн человек [2]).

По-прежнему существует острая потребность в безопасных и эффективных этиотропных препаратах для лечения вирусной инфекции SARS-CoV-2, особенно для пациентов с критическими клиническими симптомами. За весь период пандемии перепрофилировано несколько противомикробных и противовирусных препаратов, применяющихся для лечения других инфекций, которые нашли применение для лечения COVID-19.

Перепрофилирование лекарств – это процесс определения новых применений одобренных или исследуемых лекарств, и он считается очень эффективной стратегией открытия лекарств, поскольку требует меньше времени и средств для поиска терапевтического агента по сравнению с процессом открытия новых лекарств [3]. Так, перепрофилирование используемых препаратов против COVID-19 проводилось по результатам экспериментальных исследований *in silico*, *in vitro*, *in vivo* и клинических исследований на основе данных по механизмам действия, фармакокинетике, дозировке, эффективности и безопасности. Такими препаратами стали хлорохин, гидроксихлорохин, рибавирин, лопинавир, ритонавир, ремдесивир, фавипиравир, Арбидол, которые продемонстрировали ингибирующее действие на SARS-CoV-2 *in vitro*, а также в клинических условиях. Эти препараты действуют через связанные с вирусом мишени, такие как геном РНК, и на синтез вирусных полипептидов, необходимых для репликации вируса.

В связи с чрезвычайной важностью раннего и немедленного эффективного лечения COVID-19, возможно, меньше внимания уделялось безопасности перепрофилированных препаратов с точки зрения связанных с ними побочных эффектов. Мероприятия по фармаконадзору, особенно сообщения о нежелательных явлениях, независимо от клинических исследований или клинической практики должны выполняться в условиях пандемии, поскольку безопасность пациентов является приоритетом. Основная значимость отчетов по фармаконадзору и подозрению на нежелательные явления заключается в выявлении профиля безопасности и группы риска ЛС, включая оценку причинно-следственной связи. Вместе с тем воздействие перепрофилированных препаратов с ограниченными доказательствами соотношения «риск-польза» при COVID-19 делает необходимой адаптацию надежного мониторинга безопасности, точности сообщений о нежелательных явлениях и их своевременной оценки, что повлияло на полноту и качество отчетов по безопасности [4]. При существующих эпидемических ограничениях проведение оценки причинно-следственных связей становится весьма сложной задачей из-за сопутствующей фармакотерапии, перекрывания токсичности, присутствия множества сопутствующих факторов, а также недостаточных данных о безопасности и профиле риска перепрофилированных препаратов.

Таким образом, отслеживание побочных эффектов, в том числе потенциально опасных, перепрофилированных препаратов для лечения COVID-19 и представление результатов публикаций по вопросам безопасности их применения в реальной практике необходимо для более эффективного управления фармакотерапией.

Цель обзора – представить накопленные за период пандемии COVID-19 данные о характере нежелательных реакций, связанных с применением перепрофилированных противовирусных препаратов, используемых в реальной практике, а также возможные механизмы.

Гидроксихлорохин и хлорохин

Гидроксихлорохин и хлорохин – широко используемые противомаларийные препараты, перепрофилированные для лечения COVID-19 из-за их потенциальной противовирусной активности против коронавируса SARS-CoV-2. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) одобрило 28 марта 2020 г. гидроксихлорохин и хлорохин для лечения COVID-19 в качестве разрешения на использование в чрезвычайных ситуациях с предостережениями, выпущенными вскоре после этого [5]. Данное разрешение принято в других странах, включая Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA), и препараты включены в зарубежные и отечественные рекомендации 2020 г. в качестве средств для лечения и профилактики COVID-19, несмотря на существующие риски [6]. Массовое использование этих препаратов распространилось на разные страны, и их использование сосредоточено на 3 аспектах:

- 1) лечение пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2;
- 2) постконтактная профилактика COVID-19;
- 3) профилактика заражения коронавирусом SARS-CoV-2 среди медицинского персонала.

Однако последующие крупные контролируемые исследования (КИ) выявили неэффективность гидроксихлорохина при лечении COVID-19, а отсутствие адекватных положительных результатов для хлорохина позволило использовать его только для клинических исследований.

Одно из первых сообщений из Турции о случаях кардиотоксичности у пациентов с COVID-19, получавших гидроксихлорохин, опубликовано в апреле 2020 г. [7]. Представлено 3 сообщения о побочных эффектах со стороны сердечно-сосудистой системы в отношении удлинения интервала QT и развития потенциально серьезных сердечных аритмий: 2 врача получали гидроксихлорохин по 200 мг/сут для медикаментозной профилактики COVID-19, и после 2-й дозы наблюдались аритмии на фоне удлинения интервала QT до 430 и 503 мс; 1 пациент с заболеванием COVID-19 в стационаре с удлинением QT до 500 на 2-е сутки лечения; в 2 случаях применялась комбинация с неблагоприятными сопутствующими препаратами (ципрофлоксацин, азитромицин).

Первый систематический анализ сообщений случаев кардиотоксичности гидроксихлорохина и хлорохина опубликован уже в сентябре 2020 г. [8]. Выявлены 1515 пациентов с COVID-19, получавших эти препараты короткими курсами, причем в сочетании с азитромицином – в 60% случаев. Приблизительно у 10% пациентов отмечалось удлинение интервала QT с развитием желудочковой аритмии. В большинстве исследований интервалы QT и аритмические симптомы у пациентов улучшались вскоре после прекращения приема препарата. В метаанализе 12 исследований, в которых оценивали влияние хлорохина и гидроксихлорохина на случаи удлинения интервала QT при лечении пациентов с COVID-19, выявлен повышенный риск и относительный риск (ОР) составил 2,82 (доверительный интервал – ДИ 1,45–5,50) [9].

Наряду с кардиальными побочными эффектами применение гидроксихлорохина и хлорохина для лечения пациентов с COVID-19 сопровождалось также внекардиальными побочными эффектами, в частности со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нервно-психической сферы, дерматологическими расстройствами. Побочные эффекты со стороны ЖКТ стали наиболее частыми в группе пациентов с COVID-19 на фоне терапии гидроксихло-

рохином, в основном это тошнота, рвота, диарея и боль в животе. Как показано, они имеют легкий или умеренный характер и обычно проходят после прекращения приема препарата.

В проведенном метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых изучалась эффективность и безопасность гидроксихлорохина и хлорохина для лечения пациентов с COVID-19, частота любых нежелательных явлений значительно выше в группе данных препаратов (ОР 2,51; ДИ 1,53–4,12), но риск развития тяжелых нежелательных явлений статистически незначимый (ОР 0,99; ДИ 0,53–1,86) [10]. Наиболее частыми нежелательными явлениями стали проходящие, неугрожающие, связанные с лечением расстройства со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, боль в животе) и нервной системы (сонливость, головная боль, металлический привкус). В метаанализе 12 исследований (РКИ и не РКИ) у госпитализированных пациентов с COVID-19 риск развития нежелательных эффектов на фоне применения гидроксихлорохина и хлорохина также повышен (ОР 1,46; ДИ 0,91–2,42) [9].

Недавно опубликован новый самый обширный систематический обзор 99 исследований (серии случаев, «случай-контроль», перекрестные, когортные и РКИ) по оценке безопасности гидроксихлорохина и хлорохина при краткосрочном лечении (≤ 14 дней) COVID-19 при использовании отдельно или в комбинации с другими препаратами [11]. У пациентов с COVID-19 побочные эффекты со стороны сердца, такие как удлинение интервала QT и аритмии, оказались относительно частыми (до 25 и 16,2% соответственно; до 33 и 20,4% в сочетании с азитромицином), но частота развития тахикардии типа «пируэт» низкая (3,4%). Частыми побочными эффектами стали расстройства со стороны ЖКТ – до 50%. Среди них симптомы диспепсии (до 50%), преимущественно тошнота (до 25,3%), боли в животе (до 24%), диарея (до 32%), а также повышение уровня билирубина (3%) и трансаминаз (до 10%) как проявления гепатотоксичности. Дерматологические побочные эффекты имели до 10% пациентов с COVID-19 и сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, представлены обострением псориаза, лекарственной эритематозной кожной сыпью (крапивницей, реакциями гиперчувствительности). Нейропсихические побочные эффекты также зарегистрированы у пациентов с COVID-19 с частотой до 21,7%, в том числе головная боль (до 6%), головокружение (до 9,4%), шум в ушах (3,8%), нарушения зрения (2,4%). Такие состояния, как тревожность и нарушения сна, встречались редко (1,2 и 2,1% соответственно). В данный систематический обзор для сравнения характеристики и частоты побочных эффектов гидроксихлорохина и хлорохина включена также группа пациентов с малярией и аутоиммунными воспалительными заболеваниями; сравнение не выявило большую частоту побочных эффектов у пациентов с COVID-19. Однако случаи кардиотоксичности на фоне применения коротких курсов гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19 более частые и ранние, что можно объяснить электрофизиологическими эффектами препаратов (блокирование натриевых, кальциевых и калиевых каналов), частой комбинацией с азитромицином и влиянием самого заболевания COVID-19 [11].

Ремдесивир

Ремдесивир синтезирован в 2017 г. для лечения вируса Эбола и представляет собой нуклеотидный аналог прямого действия, ингибирующий РНК-зависимую РНК-полимеразу и приводящий к терминированию синтеза РНК, с широким спектром противовирусного действия. В последующем исследовании показали его эффективность против различных коронавирусов, включая новый коронавирус SARS-CoV-2 [12]. В октябре 2020 г. FDA одобрило для

экстренного применения ремдесивира у госпитализированных взрослых и детей с инфекцией SARS-CoV-2 как один из наиболее многообещающих терапевтических кандидатов для борьбы с COVID-19 [13]. В последующем ремдесивир условно разрешен ЕМА и включен в зарубежные и отечественные клинические рекомендации по лечению COVID-19.

Хотя эффективность ремдесивира тщательно изучалась, связанные с ним побочные эффекты хорошо не охарактеризованы, поскольку препарат широко не применялся в клинической практике до пандемии. Растущее использование ремдесивира во время пандемии COVID-19 создало острую потребность в выяснении его профиля безопасности.

Первые случаи побочных эффектов на фоне лечения ремдесивиром пациентов с COVID-19 в клинической практике зафиксированы со стороны сердца в виде синусовой брадикардии с частотой сердечных сокращений (ЧСС) < 50 уд/мин (минимально до 37 уд/мин) [14–17]. В небольшом специально спланированном проспективном исследовании по оценке ремдесивир-индуцированной брадикардии с участием 100 госпитализированных пациентов с COVID-19 в группе ремдесивира на 5-й день лечения отмечена достоверно более высокая частота синусовой брадикардии по сравнению с контрольной группой (21% против 3%; $p=0,001$), не связанная с показателями насыщения кислородом и другими факторами тяжести течения заболевания [18]. В группе ремдесивира у 19% пациентов наблюдалась выраженная синусовая брадикардия с ЧСС < 50 уд/мин и снижение ЧСС составило 22 уд/мин, при этом других значимых изменений в параметрах ЭКГ, эпизодах аритмии не отмечено. Развитие брадикардии у пациентов не повлияло на прогноз с точки зрения госпитализации в отделения интенсивной терапии и внутрибольничной смертности.

В одном из первых систематических обзоров 40 исследований (РКИ, когортные, регистры, серии случаев, базы фармаконадзора) с участием 46 508 пациентов с COVID-19 проведен анализ спектра побочных эффектов ремдесивира [19]. Наиболее частой побочной реакцией в обсервационных исследованиях и сериях случаев стала печеночная недостаточность, включая гипертрансаминазему, гипербилирубинемия, печеночную недостаточность и гепатит. Дополнительные побочные реакции, отмеченные в описании серии случаев, включали диарею, дискомфорт в груди, бессонницу, макулопапулезную сыпь и пируэтную желудочковую тахикардию.

В Индии проводилась программа фармаконадзора по активному мониторингу безопасности ремдесивира у 2329 госпитализированных пациентов с COVID-19 в клинической практике [20]. Побочные эффекты зарегистрированы у 13% пациентов и составили 119 побочных эффектов. Анализ полученной базы данных показал, что наиболее частыми оказались тошнота и рвота (45,4%) и повышение печеночных трансаминаз (14,28%) больных, а также кожная сыпь (5,8%), брадикардия (2,5%), нефротоксичность (1,7%), язва полости рта (0,8%). Хотя в целом переносимость ремдесивира расценена как приемлемая.

Обеспокоенность безопасностью ремдесивира при COVID-19 со стороны системы фармаконадзора Европейского медицинского агентства привела к инициированию анализа базы спонтанных сообщений о нежелательных явлениях EudraVigilance [21]. Наиболее часто сообщаемые побочные эффекты ремдесивира относились к нарушениям функции печени/гепатобилиарной системы (19,4%), нарушениям функции почек (11,1%) и сердечно-сосудистой системы (8,4%). Сердечно-сосудистые побочные эффекты наблюдались в среднем через 3,3 дня от начала лечения ремдесивиром и проявлялись наиболее часто сердечной аритмией (брадикардия показала самую высокую частоту), нарушениями коронарных артерий, сердечной недостаточностью и другими нарушениями миокарда. При этом рем-

десивир связан с более высокой вероятностью сообщения о кардиальных нарушениях по сравнению с азитромицином и гидроксихлорохином (ОР 2,1; ДИ 1,8–2,5; $p < 0,05$ и ОР 2,3; ДИ 1,9–2,7; $p < 0,05$ соответственно).

Принципиально важное значение получил анализ сердечно-сосудистой токсичности ремдесивира, проведенный ВОЗ в 2022 г. на основе глобальной международной базы данных фармаконадзора VigiBase [22]. В этом исследовании идентифицированы три ранее не зарегистрированные предполагаемые нежелательные сердечно-сосудистые реакции, связанные с использованием ремдесивира: остановка сердца, брадикардия и тяжелая гипотензия – частота которых в VigiBase достигала 3,64, 3,58 и 3,97% соответственно (против 1,75, 0,97 и 1,25% соответственно на фоне других препаратов). После дополнительной корректировки с учетом различных влияющих факторов скорректированный ОР, связанный с использованием ремдесивира, для брадикардии составил 2,09 (ДИ 1,24–3,53), для остановки сердца – 1,88 (ДИ 1,08–3,29), для гипотензии – 1,67 (ДИ 1,03–2,73). Чтобы подтвердить биологическую причину кардиотоксичности ремдесивира, проведены эксперименты *in vitro* на культуре кардиомиоцитов, полученных из стволовых клеток человека: измеряли жизнеспособность клеток через 24 и 48 ч после воздействия препаратом и использовали анализ пролиферации клеток [22]. Установлено наличие дозозависимой токсичности ремдесивира на кардиомиоциты, что согласуется с другим аналогичным исследованием [23].

Возможными объяснениями таких побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы у ремдесивира являются особенности метаболизма препарата и данных о цитотоксичности для кардиомиоцитов [24]. Ремдесивир представляет собой аденозиновый нуклеотид, который метаболизируется с образованием аналога аденозина с длительным периодом полувыведения. Аденозин является мощным сосудорасширяющим средством, способным вызывать тяжелую гипотензию, за которой следует компенсаторное высвобождение катехоламинов с развитием проаритмических эффектов.

Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с ремдесивиром, является новым клиническим явлением и представляет собой новую проблему для клиницистов. Пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или получающим более высокие дозы ремдесивира может быть полезен дополнительный кардиомониторинг.

В доклинических исследованиях ремдесивир показал токсичность на почечные канальцы, но клиническая значимость этого эффекта не установлена ранее. Доступная информация о профиле безопасности ремдесивира в отношении почек была ограничена. В этой связи в период использования ремдесивира при пандемии COVID-19 проведено 2 крупных анализа данных международных систем фармаконадзора по оценке нефротоксичности – FDA и ВОЗ.

В анализе базы системы сообщений о нежелательных явлениях FAERS FDA (США), проведенном до сентября 2020 г., встречалось 2922 отчета о ремдесивире, 16,9% из них составили побочные эффекты со стороны почек и мочевыводящих путей [25]. Наиболее частыми явлениями стали острая почечная недостаточность (11,6%), повреждение почек (2,9%), почечная недостаточность (1,8%), некроз канальцев почек (0,7%). По сравнению с гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром или тоцилизумабом применение ремдесивира ассоциировалось с повышенной вероятностью сообщений о нарушениях функции почек и мочевыводящих путей независимо от пола и возраста пациентов (ОР 2,53; ДИ 2,10–3,06).

Аналогичный вывод в отношении новых данных о нефротоксичности ремдесивира сделан экспертной группой ЕМА как «сигнал безопасности» о новом задокументированном

нежелательном явлении, которое потенциально может быть вызвано лекарством и требует дальнейшего изучения [26].

По результатам анализа, проведенного в базе данных фармаконадзора VigiBase (ВОЗ) до августа 2020 г., зарегистрировано 138 случаев острого повреждения почек, связанного с ремдесивиром, в том числе острая почечная недостаточность – 48,6%, повышение уровня сывороточного креатинина – 32,6%, почечная недостаточность – 11,6%, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) – 10,9%, некроз почечных канальцев – 3,6% [27]. Анализ сопутствующих препаратов показал, что в 38% случаев ремдесивир признан подозреваемым. Полагают, что развитие нефротоксичности может быть связано с активным метаболитом ремдесивира за счет митохондриального и/или прямого повреждения проксимальных канальцев или с носителем препарата на основе производного β -циклодекстрина, известного своими нефротоксическими свойствами. Расчетные показатели по данным VigiBase выявили более высокий риск острой почечной недостаточности у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир, по сравнению с тоцилизумабом, лопинавиром/ритонавиром и гидроксихлорохином (ОР 20,3; ДИ 15,7–26,3). По результатам проведенного анализа получен статистически значимый сигнал фармаконадзора о нефротоксичности, связанной с ремдесивиром, и рекомендовано в «Краткую характеристику препарата» внести оценку функции почек во время лечения ремдесивиром COVID-19. Рекомендуются у пациентов проводить оценку СКФ до начала и в течение курса лечения ремдесивиром и не применять при СКФ < 30 мл/мин.

Еще одним этапом оценки безопасности ремдесивира при лечении COVID-19 стал анализ глобальной международной базы данных фармаконадзора VigiBase (ВОЗ) для оценки нейropsychических побочных эффектов [28]. Хотя выявлено 108 зарегистрированных нейropsychологических нежелательных явлений (64 неврологических явления и 44 психологических явления), связанных с приемом ремдесивира, статистически значимых признаков сигнала фармаконадзора не обнаружено.

Фавипиравир

Фавипиравир является противовирусным препаратом, который действует путем блокирования РНК-зависимой РНК-полимеразы. Препарат разработан в 2014 г. для терапевтического применения при пандемическом гриппе А и В. Подобно ремдесивиру он может быть активен против широкого спектра вирусов, таких как эболавирус, флавивирус, аренавирус и коронавирус. Внутриклеточно фавипиравир фосфорилируется, активная молекула конкурирует с пуриновыми нуклеозидами, ингибируя РНК-полимеразу, и действует как ложный субстрат для образования вирусной РНК, предотвращая удлинение цепи вирусной РНК и синтез белка, что является механизмом действия для остановки вирусной инфекции [29].

Фавипиравир не имеет статуса регистрации в FDA, но изучался в исследованиях эффективности (РКИ III фазы) при пандемии COVID-19 и получил одобрение на использование в ряде стран, включая Россию, для лечения пациентов с COVID-19.

В предшествующих исследованиях с фавипиравиром выявлен один из основных побочных эффектов – гиперурикемия [29]. Механизмом гиперурикемии может быть ингибирующее действие фавипиравира и его метаболита на транспортеры органических анионов (OAT1 и OAT3), участвующих в почечной экскреции и реабсорбции мочевой кислоты в почечных канальцах. Данный побочный эффект описан отдельным случаем с обострением подагрического артрита у пациента с COVID-19 [30], а также в РКИ III фазы у пациентов с COVID-19 в виде повышения уровня моче-

вой кислоты в крови с частотой 16,4% [31]. Кроме того, в систематическом обзоре 29 КИ (n=4299) по применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 также выявлен преимущественный побочный эффект в виде гиперурикемии (5,8% против 1,3% в контроле, $p<0,0001$) [32].

В других РКИ наиболее частым побочным эффектом фавипиравира стало увеличение печеночных трансаминаз с частотой 6,5% [31, 33], а также описаны случаи холестатического поражения печени [34] и 2 случая нефротоксичности фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 [35].

В систематических обзорах и метаанализах исследований по применению фавипиравира у пациентов с COVID-19 показано, что фавипиравир в основном обладает хорошим профилем безопасности и имеет более низкую вероятность побочных эффектов с легкой или умеренной тяжестью по сравнению с контрольными группами (ОР 0,69–0,77), хотя без статистической достоверности различий [36, 37]. Наблюдались незначительные побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, диарея, гиперурикемия и повышение уровня трансаминаз, отсутствовали серьезные угрожающие жизни осложнения. В последнем метаанализе 18 РКИ побочными эффектами, которые имели более высокий риск после применения фавипиравира по сравнению с контрольными группами, стали гиперурикемия (ОР 7,69; $p<0,01$) и повышение активности аланинаминотрансферазы (ОР 1,35; $p<0,01$) [38].

Для обзора побочных эффектов фавипиравира при лечении пациентов с COVID-19 проведен анализ базы данных ВОЗ по фармаконадзору VigiBase [39]. Зарегистрировано 194 нежелательных явления у 93 пациентов. Наиболее частыми нежелательными явлениями, предположительно вызванными фавипиравиром, оказались повышение печеночных трансаминаз, тошнота и рвота, тахикардия и диарея, но не отмечено серьезных угрожающих жизни осложнений.

Лопинавир/ритонавир

Лопинавир является ингибитором протеазы ВИЧ 1-го типа, используемым в фиксированной комбинации с ритонавиром, также ингибитором протеазы, который увеличивает период полувыведения за счет сильного ингибирования цитохрома CYP3A4. Одобрен FDA в 2000 г. для лечения с другими антиретровирусными препаратами инфекции, вызванной ВИЧ 1-го типа [40]. Помимо исследований *in vitro* и *in silico*, показывающих ингибирование SARS-CoV-1 и MERS-CoV и способность связывания протеазы SARS-CoV-2 комбинацией лопинавир/ритонавир, в экспериментах *in vivo* показана потенциальная противовирусная активность против SARS-CoV-2 [41].

По результатам отчетов РКИ с применением лопинавира/ритонавира у госпитализированных пациентов с COVID-19 почти в 1/2 случаев отмечались побочные эффекты, связанные с расстройствами ЖКТ (частота от 35,3 до 48,4%) [42, 43]. Так, частота развития диареи в группе лопинавира/ритонавира составила 6,0%, усиление тошноты и рвоты – в 9,5 и 6,3% случаев соответственно.

В Китае описаны случаи гипокалиемии в лабораторных анализах пациентов с COVID-19, получавших лечение лопинавиром/ритонавиром [44]. В исследованиях по оценке кардиотоксичности лопинавира/ритонавира не выявлено случаев удлинения интервала QT, сообщалось об одном эпизоде атриовентрикулярной блокады 3-й степени [45].

В наиболее раннем метаанализе исследований за период до мая 2020 г. при сравнении 7 перепрофилированных препаратов для лечения COVID-19 (рибавирин, хлорохин, гидроксихлорохин, умифеновир, фавипиравир, интерферон и лопинавир/ритонавир) показано, что только лопинавир/ритонавир вызывал наиболее достоверные побочные эффекты со стороны ЖКТ в виде усиления диареи, тошноты и рвоты [46].

В последующих двух метаанализах 2020 и 2022 г. проводилась оценка безопасности непосредственно лопинавира/ритонавира при лечении госпитализированных пациентов с COVID-19, и основные побочные эффекты также отмечены со стороны ЖКТ – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, потеря аппетита и гепатотоксичность в виде повышения уровня печеночных трансаминаз и билирубина [47, 48]; ОР неблагоприятных эффектов составил 2,88 (ДИ 1,04–7,95; $p<0,01$) [48].

В настоящее время ввиду отсутствия клинических доказательств эффективности при лечении пациентов с COVID-19 лопинавир/ритонавир не рекомендуется к применению.

Рибавирин

Рибавирин – противовирусный препарат широкого спектра действия, используется в клинической медицине с начала 1970-х годов. Рибавирин является структурным аналогом гуанозина и проявляет антивирусную активность посредством нескольких механизмов, таких как ингибирование инозинмонофосфатдегидрогеназы и вирусной РНК-полимеразы, индуцирование мутаций в геномах РНК-вирусов путем включения в геном. Поэтому он применялся для лечения различных вирусных инфекций, таких как респираторно-синцитиальный вирус, вирус гепатита С и лихорадка Ласса, а также против тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS). Во время появления SARS-CoV-2 рибавирин перепрофилирован в качестве одного из средств для лечения COVID-19, и в исследованиях *in vitro* сообщаются обнадеживающие результаты [49].

Уже в предшествующий пандемии период в когортном исследовании с участием 306 пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) показано, что применение рибавирина сопровождалось достоверным значимым развитием побочных эффектов: анемии (ОР 3,0, ДИ 1,5–6,1; $p<0,0001$), гипомегниемии (ОР 21, ДИ 5,8–73; $p<0,0001$) и брадикардии (ОР 2,3, ДИ 1,0–5,1; $p=0,007$) [50].

В 2020 г. представлен единственный метаанализ КИ по оценке не только эффективности, но и безопасности рибавирина у пациентов с COVID-19, в котором всего 5 исследований имело описание побочных эффектов [51]. Так, риск развития побочных эффектов при применении рибавирина (монотерапия или комбинация с другими противовирусными препаратами) оказался повышен (ОР 1,74, ДИ 0,72–4,18), но без статистической достоверности. Среди побочных эффектов анемия как наиболее характерный и существенный побочный эффект рибавирина не проявилась при коротком курсе применения препарата (ОР 0,86, ДИ 0,29–2,55). Для других нежелательных явлений риск достоверно повышен: диарея (ОР 1,19, ДИ 0,57–6,42), увеличение трансаминаз (ОР 115, ДИ 0,66–2,01). Наиболее значимым побочным эффектом стало развитие брадикардии (ОР 2,04, ДИ 1,33–3,13).

Заключение

Безусловно, изучение эффективности перепрофилированных препаратов для этиотропного лечения COVID-19 в направлении уменьшения тяжести течения заболевания и развития серьезных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром, синдром системной воспалительной реакции и синдром полиорганной недостаточности, имеет первостепенное значение. Вместе с тем вопросы, связанные с безопасностью данной категории лекарственных средств, применявшихся в лечении других инфекций, не менее важны, так как могут негативно повлиять на течение и исход заболевания. Поэтому изучение побочных эффектов, оценка профиля безопасности и пользы/риска в рамках различных клинических и наблюдательных

исследований при COVID-19 актуальны для дальнейшего их использования.

Как показал настоящий обзор научных данных по безопасности перепрофилированных препаратов при использовании у пациентов с COVID-19, побочные эффекты остаются серьезной проблемой.

Кардиотоксичность гидроксихлорохина и хлорохина уже известна, и случаи удлинения интервала QT и внезапной смерти отмечались с высокой частотой с первых дней их приема для профилактики или лечения COVID-19, что послужило причиной выпуска FDA предупреждения о рисках у пациентов с COVID-19, особенно для комбинации с азитромицином.

Большинство побочных эффектов перепрофилированных противовирусных препаратов группы аналогов нуклеозидов связано с их механизмом действия, который может вызывать прямую цитотоксичность для разных органов и систем организма, митохондриальную дисфункцию или образование токсичных промежуточных метаболитов, вмешивающихся в биосинтез нуклеиновых кислот. Это относится к таким проявлениям, как токсическое поражение ЖКТ, гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность, гематотоксичность.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ и печени не являются неожиданными при использовании аналогов нуклеозидов в условиях COVID-19 и наблюдались для всех перепрофилированных препаратов, но для лопинавира/ритонавира расстройства ЖКТ стали основными проблемами по частоте и тяжести в сравнении с другим препаратами.

Выявлены новые побочные эффекты для ремдесивира при использовании в условиях пандемии COVID-19 – кардиотоксичность (брадикардия и тяжелая гипотензия) и нефротоксичность, что расценено как «сигнал безопасности» с рекомендациями учитывать в реальной клинической практике.

Ограниченность исследований, описывающих побочные эффекты перепрофилированных препаратов, по дизайну (наблюдательный характер, малые выборки), а также использование данных систем фармаконадзора не могут предоставить убедительные доказательства причинно-следственной связи и оценку риска между лекарственным средством и нежелательным явлением при использовании в условиях COVID-19, тем более что описанные побочные эффекты препаратов могут совпадать с многочисленными симптомами и клиническими проявлениями самого заболевания COVID-19. Поэтому для решения этих задач потребуются дальнейшие более тщательные исследования и анализы. В то же время имеющаяся накопленная информация в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 должна подвергаться постоянному динамическому анализу, публиковаться в медицинских изданиях для оповещения клиницистов и принятия решений о клинико-лабораторном мониторинге пациентов.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Статистика распространения коронавируса в мире на 15 июня 2022. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/>. Ссылка активна на 28.06.2022 [Statistics of the spread of coronavirus in the world as of June 15, 2022. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/>. Accessed: 28.06.2022 (in Russian)].
2. World Health Organization. 14.9 million excess deaths associated with the COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. Published 5 May 2022. Available at: <https://www.who.int/news/item/05-05-2022-14.9-million-excess-deaths-were-associated-with-the-covid-19-pandemic-in-2020-and-2021>. Accessed: 28.06.2022.
3. Singh TU, Parida S, Lingaraju MC, et al. Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020;72:1479-508. DOI:10.1007/s43440-020-00155-6
4. Desai MK. Pharmacovigilance and assessment of drug safety reports during COVID 19. *Perspect Clin Res.* 2020;11(3):128. DOI:10.4103/picr.PICR_171_20
5. U.S. Food and Drug Administration Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup March 30, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-dailyroundup-march-30-2020>. Accessed: 28.06.2022.
6. Li X, Wang Y, Agostinis P, et al. Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.* 2020;11:512. DOI:10.1038/s41419-020-2721-8
7. Zengin R, Sarikaya ZT, Karadağ N, et al. Adverse cardiac events related to hydroxychloroquine prophylaxis and treatment of COVID-19. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2020;2(1):24-6. DOI:10.36519/idcm.2020.0012
8. Jankelson L, Karam G, Becker ML, et al. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1472-9. DOI:10.1016/j.hrthm.2020.05.008
9. Deng J, Zhou F, Heybati K, et al. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol.* 2022;17(4):95-118. DOI:10.2217/fvl-2021-0119
10. Eze P, Mezue KN, Nduka CU, et al. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Dis.* 2021;11(1):93-107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8012280/>. Accessed: 28.06.2022.
11. Marin S, Val AM, Peligero MB, et al. Safety of short-term treatments with oral chloroquine and hydroxychloroquine in patients with and without COVID-19: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(5):634. DOI:10.3390/ph15050634
12. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem.* 2020;295(20):6785-97. DOI:10.1074/jbc.RA120.013679
13. FDA approves first treatment for COVID-19 administration (2020) U.S.F.D. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>. Accessed: 28.06.2022.
14. Gupta AK, Parker BM, Priyadarshi V, Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020;12(10):e11132. DOI:10.7759/cureus.11132
15. Gubitosa JC, Kakar P, Gerula C, et al. Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19: a case and literature review. *JACC Case Rep.* 2020;2(14):2260-4. DOI:10.1016/j.jaccas.2020.08.025
16. Day LB, Abdel-Qadir H, Fralick M. Bradycardia associated with remdesivir therapy for COVID-19 in a 59-year-old man. *CMAJ.* 2021;193(17):E612-5. DOI:10.1503/cmaj.210300
17. Barkas F, Styli CP, Bechlioulis A, et al. Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in COVID-19: a case report and literature review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(2):18. DOI:10.3390/jcdd8020018
18. Attene E, Albani S, Marao AE, et al. Remdesivir-induced bradycardia in COVID-19: a single center prospective study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021;14(7):e009811. DOI:10.1161/CIRCEP.121.009811
19. Gupte V, Hegde R, Sawant S, et al. Safety and clinical outcomes of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a retrospective analysis of active surveillance database. *BMC Infect Dis.* 2022;22:1. DOI:10.1186/s12879-021-07004-8
20. Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Cardiac events potentially associated to remdesivir: an analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(7):611. DOI:10.3390/ph14070611
21. Pimentel J, Laurie C, Cockcroft A, Andersson N. Clinical studies assessing the efficacy, effectiveness and safety of remdesivir in management of COVID-19: a scoping review. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(7):2663-84. DOI:10.1111/bcp.14677
22. Jung SY, Kim MS, Li H, et al. Cardiovascular events and safety outcomes associated with remdesivir using a World Health Organization international pharmacovigilance database. *Clin Transl Sci.* 2022;15(2):501-13. DOI:10.1111/cts.13168
23. Choi SW, Shin JS, Park SJ, et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020;184:104955. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104955
24. Nabati M, Parsaee H. Potential cardiotoxic effects of remdesivir on cardiovascular system: a literature review. *Cardiovasc Toxicol.* 2022;22(3):268-72. DOI:10.1007/s12012-021-09703-9
25. Silva NAO, Zara ALSA, Figueras A, Melo DO. Potential kidney damage associated with the use of remdesivir for COVID-19: analysis of a pharmacovigilance database. *Cad Saude Publica.* 2021;37(10):e00077721. DOI:10.1590/0102-311X00077721

26. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 28 September – 1 October 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-28-september-1-october-2020>. Accessed: 28.06.2022.
27. Gérard AO, Laurain A, Fresse A, et al. Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from Disproportionality analysis of the WHO safety database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):1021-4. DOI:10.1002/cpt.2145
28. Lee S, Yang JW, Jung SY, et al. Neuropsychological adverse drug reactions of Remdesivir: analysis using VigiBase, the WHO global database of individual case safety reports. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(23):7390-7. DOI:10.26355/eurev_202112_27435
29. Agrawal U, Raju R, Udawadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India.* 2020;76(4):370-6. DOI:10.1016/j.mjafi.2020.08.004
30. Hase R, Kurata R, Ishida K, et al. Acute gouty arthritis during favipiravir treatment for coronavirus disease 2019. *Intern Med.* 2020;59(18):2327-9. DOI:10.2169/internalmedicine.5377-20
31. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021;103:62-71. DOI:10.1016/j.ijid.2020.11.142
32. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020;6(2):45-51. DOI:10.1016/S2055-6640(20)30016-9
33. Zhao H, Zhang C, Zhu Q, et al. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *Int Immunopharmacol.* 2021;97:107702. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107702
34. Yamazaki S, Suzuki T, Sayama M, et al. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021;27(2):390-2. DOI:10.1016/j.jiac.2020.12.021
35. Nasa P, Shrivastava PK, Kulkarni A, et al. Favipiravir induced nephrotoxicity in two patients of COVID-19. *J Assoc Physicians India.* 2021;69(6):11-2.
36. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, et al. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virol J.* 2020;17(1):141. DOI:10.1186/s12985-020-01412-z
37. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, et al. The efficacy and safety of favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep.* 2021;11:11022. DOI:10.1038/s41598-021-90551-6
38. Hung DT, Ghula S, Aziz JMA, et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis.* 2022;120:217-27. DOI:10.1016/j.ijid.2022.04.035
39. Kaur RJ, Charan J, Dutta S, et al. Favipiravir use in COVID-19: analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020;13:4427-38. DOI:10.2147/IDR.S287934
40. Qu J, Li GH, Wang JJ, et al. Comparative effectiveness of lopinavir/ritonavir-based regimens in COVID-19. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021;48(2):203-10. DOI:10.1111/1440-1681.13425
41. Magro P, Zanella I, Pescarolo M, et al. Lopinavir/ritonavir: repurposing an old drug for HIV infection in COVID-19 treatment. *Biomed. J.* 2021;44(1):43-53. DOI:10.1016/j.bj.2020.11.005
42. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. DOI:10.1056/NEJMoa2001282
43. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (N Y).* 2020;1(1):105-13.e4. DOI:10.1016/j.medj.2020.04.001
44. Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* 2020;95:183-91. DOI:10.1016/j.ijid.2020.03.013
45. Diaz-Arocutipa C, Brañez-Condorena A, Hernandez AV. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):694-706. DOI:10.1002/pds.5234
46. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020;192(27):E734-44. DOI:10.1503/cmaj.200647
47. Bhattacharyya A, Kumar S, Sarma P, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(4):313-23. DOI:10.4103/ijp.627_20
48. Deng J, Zhou F, Hou W, et al. Efficacy of lopinavir-ritonavir combination therapy for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a meta-analysis. *Future Virol.* 2022;17(3):169-89. DOI:10.2217/fvl-2021-0066
49. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, et al. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:740-6. DOI:10.1002/jmv.25798
50. Muller MP, Dresser L, Raboud J, et al. Canadian SARS Research Network. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):494-503. DOI:10.1592/phco.27.4.494
51. Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 – lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020;157:104872. DOI:10.1016/j.phrs.2020.104872

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022

Изменения голоса в период пандемии КОВИД-19 (COVID-19)

Е.Ю. Радциг✉, А.Д. Егина

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

Аннотация

Статья посвящена проблеме изменений голоса в период пандемии КОВИД-19 (COVID-19) у больных и перенесших данную инфекцию. Кратко представлена информация о том, что такое нарушения голоса, и о причинах, их вызывающих. По данным литературы, изменения голоса (фонастения, дисфония, реже афония) нередки у пациентов с коронавирусной инфекцией, хотя и менее часты, чем классические симптомы COVID-19, при этом частота жалоб на изменение голоса пропорциональна тяжести заболевания и может сохраняться у реконвалесцентов. Это требует дополнительного акцентирования внимания врачей на выявлении причины данного симптома и дополнения курса лечения/реабилитации таких пациентов. В контексте лечения пациентов с различными нарушениями голоса, как функциональными (фонастения), так и органическими (дисфония/афония), безусловно, будет полезен препарат Гомеовокс, эффективность которого доказана и в лечении ларингита на фоне новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: нарушения голоса, фонастения, дисфония, афония, коронавирусная инфекция, COVID-19, ларингит, Гомеовокс

Для цитирования: Радциг Е.Ю., Егина А.Д. Изменения голоса в период пандемии КОВИД-19 (COVID-19). Consilium Medicum. 2022;24(9):575–578. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201871

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Voice changes during the COVID-19 pandemic: A review

Elena Iu. Radtsig✉, Anastasiia D. Egina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article addresses the issue of voice changes during the COVID-19 pandemic in patients and convalescents and briefly presents information on voice disorders and their causes. According to the literature, voice changes (phonasthenia, dysphonia, and aphonia) are not uncommon in patients with coronavirus infection, although less common than the typical COVID-19 symptoms, and the incidence of voice change is proportional to the disease severity and can persist in convalescents. Therefore, it requires an additional emphasis on identifying the cause of this symptom and proper treatment/medical rehabilitation of such patients. In the context of treatment in patients with various voice disorders, both functional (phonasthenia) and organic (dysphonia/aphonia), Homeovox can be helpful since its effectiveness has also been proved in treating laryngitis associated with the new coronavirus infection.

Keywords: voice disorders, phonasthenia, dysphonia, aphonia, coronavirus infection, COVID-19, laryngitis, Homeovox

For citation: Radtsig Elu, Egina AD. Voice changes during the COVID-19 pandemic: A review. Consilium Medicum. 2022;24(9):575–578. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201871

Введение

Не будет преувеличением сказать, что пандемия COVID-19 (аббревиатура от англ. – COrona VIRus Disease 2019), официально объявленная ВОЗ 11 марта 2020 г. и вызванная вирусом SARS-CoV-2, в сознании большинства людей всего мира разделила образ жизни на «до» и «после». Идет третий год циркуляции данного вируса на Земле, описано уже несколько его штаммов, но тем не менее данные о частоте заболеваемости заставляют обращаться к этой проблеме вновь и вновь.

SARS-CoV-2 – не первый представитель семейства коронавирусов (CoVs), способных инфицировать людей с поражением разных систем (дыхательной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, нервной и других) различной степени тяжести (от обычной простуды до летального исхода). Если в 2020 г. данное заболевание ассоциировалось в основном с пневмонией и нарушением обоняния/вкуса, то по мере выявления новых штаммов данного вируса фокус

внимания стал смещаться и на другие (в том числе оториноларингологические) симптомы, такие как боль в горле, ринит с обильными выделениями из носа (начиная с появления штамма «дельта») и изменение голоса. Это вполне объяснимо, учитывая преимущественно воздушно-капельный путь передачи инфекции (хотя контактный и фекально-оральный также не исключаются) [1], безусловно, влияющий на состояние в первую очередь дыхательных путей (как верхних, так и нижних).

В последнее время появились публикации, посвященные оценке качества голоса не только у больных [2–4], но и перенесших данную инфекцию [5–7], поэтому мы и решили представить сводную информацию по данному вопросу.

Нарушения голоса и причины, их вызывающие

Нарушения голоса классифицируются по-разному, но чаще всего речь идет о дисфонии. По данным литературы [8], термин «охриплость», часто употребляемый как

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Радциг Елена Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: radtsig_e@rsmu.ru; ORCID: 0000-0003-4613-922X

Егина Анастасия Дмитриевна – студентка педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: eginaad@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2674-3895

✉**Elena Iu. Radtsig** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: radtsig_e@rsmu.ru; ORCID: 0000-0003-4613-922X

Anastasiia D. Egina – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: eginaad@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2674-3895

синоним дисфонии, стоит оставлять для описания жалоб пациента, в то время как дисфония характеризует повреждение/нарушение продукции голоса (его высоты, громкости, вовлеченности вспомогательной мускулатуры и пр.) и является диагнозом (R49.0 по МКБ-10), который определяется врачом. В отечественных классификациях выделяют дисфонию и афонию, которые могут быть функциональными или органическими (в зависимости от наличия/отсутствия изменений состояния голосообразующих структур гортани) [9, 10]. К функциональной дисфонии относят и фонастению (невроз голосового аппарата [11]), относящуюся обычно к профессиональным нарушениям голоса.

Голосообразование – процесс сложный и многоуровневый, что подтверждается, в частности, отсутствием до настоящего времени единой теории голосообразования, дающей четкие ответы на все вопросы, с этим связанные; зависит от множества составляющих, в частности от дыхания, в свою очередь напрямую связанного с состоянием и функционированием трахеи, бронхов и легких. И вот в этом контексте уместно напомнить, что, по данным литературы, стойкие нарушения функции легких и снижение способности к физической нагрузке сохранялись в течение месяцев и даже лет у выздоровевших людей, перенесших пневмонию различной степени тяжести, вызванную различными типами коронавирусов [11–13]. Нарушения функции легких описаны у больных и у реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции [2], а вот качество голоса этих пациентов в большинстве случаев оставалось вне оценки специалистами. Исправляет ситуацию ряд публикаций, оценивающих именно фонаторную функцию у перенесших COVID-19 [5–7].

Нарушения голоса у пациентов и реконвалесцентов, перенесших COVID-19

Авторы одной из них [5] оценивали качество голоса у пациентов, выздоровевших после COVID-19, на основании его слухового восприятия (тремя фоноiatрами по записи образца голоса при чтении стандартизированного отрывка с использованием протокола модифицированной шкалы GRBAS) [14] и определения времени максимальной фонации. Степень тяжести течения заболевания оценивалась на основании критериев, приведенных во временном руководстве ВОЗ [15] (легкая – легкие симптомы без каких-либо рентгенографических признаков пневмонии, пневмония – наличие как симптомов, так и рентгенографических признаков пневмонии без потребности в дополнительном кислороде, тяжелая пневмония [наличие пневмонии по крайней мере с одним из следующих признаков: частота дыхания >30 движений в минуту, тяжелая респираторная недостаточность или $SpO_2 \leq 93\%$ в состоянии покоя] и критические случаи [например, дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких, септический шок, другие нарушения работы органов или госпитализация в отделение интенсивной терапии]).

По данным авторов, нарушения голоса у данной группы классифицировали как фонастению и дисфонию [5]. Наиболее часто выявлялась фонастения (в том числе и по сравнению с контрольной группой здоровых людей), причем более высокий процент зарегистрирован среди выздоровевших после тяжелой пневмонии (87,5%), чем среди перенесших пневмонию средней тяжести (60,8%) [3]. Ими же было показано, что выраженность (от легкой до тяжелой) и частота дисфонии также зависели от наличия/тяжести пневмонии (у 15,6% реконвалесцентов COVID-19 с пневмонией и у 17,7% пациентов с COVID-19 с тяжелой пневмонией), что статистически достоверно отличалось от таких показателей в группе контроля ($p < 0,001$).

Высокую (26,8%) частоту дисфонии у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести выявляли и

другие авторы [3], чаще у женщин, чем у мужчин ($p = 0,022$), и также с прямой зависимостью частоты от тяжести заболевания. Афония встречалась реже (3,7%) [3], но полученные данные дают авторам [3, 5] основание заявлять о необходимости добавления изменений голоса к симптомам COVID-19.

Описывая причины нарушения голосообразования, большинство авторов называют уменьшение воздушного давления в подскладковом отделе, связанного с поражением легких/недостаточностью дыхательного объема, а также воспаление различных отделов гортани (ларингита), в том числе связанное и с травматическим повреждением голосовых складок во время кашля. Есть работы, описывающие развитие пареза голосовых складок (как одно-, так и двустороннего), являющегося возможной причиной возникновения нарушения голоса у пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе и у тех, для лечения которых не применялась интубация трахеи. Нейротропизм является общей чертой коронавирусов, исходя из этого причиной возникновения парезов и параличей может быть поствирусная нейропатия блуждающего нерва, описанная у 25% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, после проведения электромиографии гортани [6].

Говоря о причинах дисфонии у реконвалесцентов COVID-19, описывают парез голосовых складок (односторонний, 13,2%), доброкачественные образования голосовых складок (16,9%, но при этом нет ясности, были ли они до момента инфицирования вирусом SARS-CoV-2 или связаны именно с перенесенным заболеванием), но наиболее частой причиной считают воспалительные изменения в гортани (ларингит) – 39,6% [4].

Ларингит – одно из заболеваний, которое встречается достаточно часто, хотя все единодушно отмечают, что истинная его распространенность неизвестна ввиду невозможности осмотра гортани у каждого пациента с катаральными явлениями (ларингит – одно из проявлений острой респираторной инфекции) или изменением голоса (которое может в единичных случаях встречаться у каждого из людей); может быть проявлением ряда детских инфекций (корь) или травматическим. Помимо острого, есть и хронические варианты течения данного заболевания (атрофический, гипертрофический, катаральный). Но в любом из вариантов изменение голоса описывается как обязательный симптом данного заболевания.

Лечение

Лечение ларингита зависит от причины, его вызвавшей, но обязательны гигиена голоса и дыхательные упражнения. Говоря о медикаментозной терапии, напомним, что ряд лекарственных средств обладает побочным воздействием на структуры гортани, вызывая развитие дисфонии (антигистаминные, ингаляционные стероиды и другие). Кроме того, необходимо наличие диагноза ларингита в показаниях к применению препарата. Но в случае функциональной дисфонии/фонастении никаких (в том числе воспалительных) изменений в структурах гортани нет, поэтому требуется лекарственное средство, в инструкции по применению которого есть указание на использование при нарушениях голоса, что существенно сужает возможность выбора.

Выходом в обеих ситуациях может стать назначение пациенту и с функциональным нарушением голоса, и любой формой ларингита препарата Гомеовокс. Эффективность данного лекарственного средства доказана неоднократно как в педиатрической популяции [10, 16–19], так и для взрослых [20]. А одна из последних работ оценила эффективность препарата Гомеовокс и в лечении ларингита на фоне новой коронавирусной инфекции [21]. Авторы показали, что добавление препарата Гомеовокс к стандартной схеме терапии обеспечивает более быстрое и выражен-

ное восстановление качества голоса, уменьшение чувства дискомфорта в горле и выраженности кашля у пациентов с острым ларингитом на фоне острой респираторной и коронавирусной инфекции, вызванной штаммом «омикрон» SARS-CoV-2. Пролонгированный прием препарата Гомеовокс (допустимый в соответствии с инструкцией по его применению) не только улучшает оцениваемые в рамках исследования и вышеперечисленные показатели, но и хорошо переносится пациентами [20].

Заключение

Таким образом, изменения голоса (фонастения, дисфония, реже афония) – достаточно распространенный симптом у пациентов с коронавирусной инфекцией, дополнительно ухудшающий качество жизни (затрудняющий социальное общение). Несмотря на то что нарушение голоса встречается реже, чем классические симптомы COVID-19, ряд специалистов предлагают рассматривать его как одно из проявлений данного заболевания, при этом частота встречаемости жалоб на изменение голоса пропорциональна тяжести заболевания. Врачи должны учитывать, что нарушение голосообразования может как возникать на фоне течения заболевания, так и сохраняться у реконвалесцентов. Это требует дополнительного акцентирования внимания врачей на выявлении причины данного симптома и дополнения курса лечения/реабилитации таких пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Временные методические рекомендации №69 (30.03.2020). Режим доступа: <https://nii.uz.ru/upload/iblock/073/0731d344c00ef386bfe9eb24ea520ed9.pdf?ysclid=l88u89vkef972061313>. Ссылка активна на 19.09.2022 [Osobennosti novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u patsientov s zabolevaniyami zheludochno-kishechnogo trakta. Vremennye metodicheskie rekomendatsii №69 (30.03.2020). Available at: <https://nii.uz.ru/upload/iblock/073/0731d344c00ef386bfe9eb24ea520ed9.pdf?ysclid=l88u89vkef972061313>. Accessed: 19.09.2022 (in Russian)].
2. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. DOI:10.1183/13993003.01217-2020
3. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251-61. DOI:10.1007/s00405-020-05965-1

4. Azzam AAA, Samy A, Seifein I, ElRouby I. Vocal disorders in patients with COVID-19 in Egypt. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;28:1-7. DOI:10.1007/s12070-021-02663-0
5. Yasien DG, Hassan ES, Mohamed HA. Phonatory function and characteristics of voice in recovering COVID-19 survivors. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2022;279(9):4485-90. DOI:10.1007/s00405-022-07419-2
6. Rapoport SK, Alnouri G, Sataloff RT, Woo P. Acute vocal fold paresis and paralysis after COVID-19 infection: a case series. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022;131(9):1032-5. DOI:10.1177/00034894211047829
7. Gölaç H, Atalik G, Özcebe E, et al. Vocal outcomes after COVID-19 infection: acoustic voice analyses, durational measurements, self-reported findings, and auditory-perceptual evaluations. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2022;6:1-9. DOI:10.1007/s00405-022-07468-7
8. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(1):S1-S42. DOI:10.1177/0194599817751030
9. Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты. М.: Диапак, 2013 [Vasilenko YuS. Golos. Foniatricheskie aspekty. Moscow: Diapak, 2013 (in Russian)].
10. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. М.П. Богомилского. М.: ГЭОТАР-медиа, 2021 [Bolezni ukha, gorla i nosa v detskom vozraste. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. MR Bogomil'skogo. Moscow: GEOTAR-media, 2021 (in Russian)].
11. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest.* 2005;128(4):2247-61. DOI:10.1378/chest.128.4.2247
12. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543-50. DOI:10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x
13. Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between pneumonia severity and pulmonary complications in middle east respiratory syndrome. *J Korean Med Sci.* 2018;33(24):e169. DOI:10.3346/jkms.2018.33.e169
14. Kotby MN. Voice disorders: recent diagnostic advances. *Egypt J Otolaryngol.* 1986;3(10):69-98.
15. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Released by World Health Organization on 13 March 2020. Available at: [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed: 19.09.2022.
16. Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Ларингит у детей: особенности течения и лечения. *Вестник оториноларингологии.* 2009;1:45-9 [Bogomil'skii MR, Radtsig Elu. Laryngitis in children: specific features of its course and treatment. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2009;1:45-9 (in Russian)].
17. Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р. Возможности консервативной терапии нарушений голоса у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2007;5:35-8 [Radtsig Elu, Bogomil'skii MR. Vozmozhnosti konservativnoi terapii narushenii golosa u detei. *Vestnik otorinolaringologii.* 2007;5:35-8 (in Russian)].
18. Радциг Е.Ю. Нарушения голоса у детей и подростков и их лечение гомеопатическим препаратом Гомеовокс. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2009;88(6):130-6 [Radtsig Elu. Narusheniia golosa u detei i podrostkov i ikh lechenie gomeopaticheskim preparatom Gomeovoks. *Pediatrics. Zhurnal im. GN Speranskogo.* 2009;88(6):130-6 (in Russian)].
19. Радциг Е.Ю., Радциг А.Н., Богомилский М.Р. Изменения голоса в период полового созревания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(1):107-10 [Radtsig EYu, Radtsig AN, Bogomil'skii MR. Voice changes during puberty. *Pediatrics named after G.N. Speransky.* 2020;99(1):107-10 (in Russian)].
20. Степанова Ю.Е., Готовыхина Т.В., Корнеев А.А., Корень Е.Е. Комплексное лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий. *Вестник оториноларингологии.* 2017;82(3):48-53 [Stepanova YuE, Gotovykhina TV, Korneyev AA, Koren' EE. The combined treatment of dysphonia in the subjects engaged in the voice and speech professions. *Vestnik Oto-Rhino-Laryngologii.* 2017;82(3):48-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782348-53
21. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., и др. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет.* 2022;8(79):79-87 [Korkmazov MYu, Lengina MA, Korkmazov AM, et al. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy sovet.* 2022;16(8):79-87 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Эффективность растительных лекарственных препаратов при лечении острых респираторных инфекций в реальной клинической практике

В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова[✉], Е.А. Шевчик, А.Н. Золотова, А.Н. Никифорова, Д.А. Сивохин

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

Аннотация

Обоснование. Необоснованное назначение антибиотиков пациентам с острыми заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательных путей является значимой проблемой современной медицины, так как сопряжено с высоким риском развития побочных эффектов, ростом антибиотикорезистентности и большими экономическими затратами. Фитопрепараты могут способствовать снижению частоты неадекватного назначения антибиотиков.

Цель. Изучить влияние использования лекарственных средств растительного происхождения на изменение частоты назначения антибиотических препаратов больным инфекционной респираторной патологией, а также определить наличие взаимосвязи между назначением фитопрепаратов и продолжительностью течения инфекционно-воспалительного процесса.

Материалы и методы. Проведен анализ материалов из базы данных IMS® Disease Analyze. Для участия в исследовании отбирались пациенты, которым в период между январем 2015 и мартом 2019 г. поставлен диагноз «острая респираторная инфекция». Соответственно назначаемому лечению пациенты распределены на 2 группы: основная, пациентам которой назначались фитопрепараты в качестве терапии, и контрольная группа без назначения аналогичного лечения. Пациенты, которым в день постановки диагноза назначены антибиотики, исключались из исследования. Для оценки взаимосвязи между назначением фитопрепаратов, антибиотиков и длительностью периода временной нетрудоспособности использовался метод логической регрессии.

Результаты. В 1-ю группу включены 117 182 пациента, которые применяли лекарственные средства растительного происхождения. В контрольную – такое же число пациентов без назначения фитопрепаратов.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что рациональное назначение определенных фитопрепаратов для лечения острых респираторных вирусных инфекций может значительно снизить потребность в назначении антибиотиков при дальнейшем течении заболевания, а также сократить длительность временной нетрудоспособности пациентов.

Ключевые слова: респираторные инфекции, фитопрепараты, антибиотики, временная нетрудоспособность

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Золотова А.Н., Никифорова А.Н., Сивохин Д.А. Эффективность растительных лекарственных препаратов при лечении острых респираторных инфекций в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2022;24(9):579–587. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201944

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy of herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections in real clinical practice

Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova[✉], Elena A. Shevchik, Anna N. Zolotova, Anna N. Nikiforova, Dmitrii A. Sivokhin

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

Abstract

Background. Unreasonable prescription of antibiotics to patients with acute diseases of the upper and lower respiratory tract is a significant problem of modern medicine, as it is associated with a high risk of side effects, an increase in antibiotic resistance and high economic costs. Phytopreparations can help reduce the frequency of inadequate antibiotic prescribing.

Aim. To study the effect of the use of herbal medicines on changing the frequency of prescribing antibiotic drugs to patients with infectious respiratory pathology. In addition, the presence of a relationship between the appointment of phytopreparations and the duration of the course of the infectious and inflammatory process was determined.

Materials and methods. Materials from the IMS® Disease Analyze database were analyzed. The study included patients who were diagnosed with acute respiratory infection between January 2015 and March 2019. According to the prescribed treatment, patients were divided into two groups: the main one, whose patients were prescribed phytopreparations as therapy, and the control group without the appointment of similar treatment. Patients who were prescribed antibiotics on the day of diagnosis were excluded from the study. To assess the relationship between the prescription of phytopreparations, antibiotics and the duration of the period of temporary disability, the logical regression method was used.

Results. The first group included 117 182 patients who used herbal medicines. In the control – the same number of patients without the appointment of phytopreparations. The following results were obtained: the use of phytopreparations was accompanied by a rarer additional prescription of antibiotics in the process of treatment, the duration of the period of temporary disability in the main group was shorter.

Conclusion. The use of phytopreparations in acute respiratory infections statistically significantly causes a decrease in the frequency of prescribing systemic antibiotics and a decrease in the duration of the period of temporary disability.

Keywords: respiratory infection, herbal remedies, antibiotics, temporary disability

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AN, Nikiforova AN, Sivokhin DA. Efficacy of herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections in real clinical practice. Consilium Medicum. 2022;24(9):579–587. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201944

Информация об авторах / Information about the authors

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

[✉]**Galina N. Nikiforova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: gn_nik_63@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8617-0179

Введение

Одной из значимых проблем современного здравоохранения является адекватное ведение пациентов с острыми заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательных путей. Количество обращений к терапевтам, врачам общей практики, педиатрам, семейным врачам, оториноларингологам, пульмонологам по поводу данной патологии остается неизменно высоким. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) приводят к значительным экономическим потерям, так как являются одной из основных причин временной нетрудоспособности населения. В большинстве случаев ОРЗ имеют вирусную этиологию, протекают в легкой форме, практически не требуют лечения и проходят самостоятельно [1–3]. Однако при обращении за медицинской помощью во многих случаях такие пациенты ожидают от врача назначения системных антибактериальных препаратов, что является обоснованным лишь в 25% клинических случаев [4–7]. Необоснованное назначение системного этиотропного (антибактериального) лечения является не только неэффективным, но и влечет за собой нежелательные последствия – экономические затраты, различные побочные эффекты, а также рост бактериальной антибиотикорезистентности [8, 9]. Решением данного вопроса может стать разработка новых стратегий, приводящих к уменьшению использования антибиотиков в амбулаторных условиях.

Для лечения больных ОРЗ с успехом используются лекарственные средства растительного происхождения. Стандартизированные фитопрепараты официально одобрены к применению во многих странах мира. Результаты, полученные по итогам нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, позволяют сделать вывод об эффективности и безопасности данных лекарственных средств в лечении пациентов с различной острым воспалительной ограниченной респираторной патологией [10–15]. По некоторым данным, применение фитопрепаратов может способствовать снижению неоправданного назначения антибиотиков при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних и нижних отделов дыхательных путей, что, однако, требует проведения дополнительных исследований [16].

В 2020 г. группой немецких ученых проводилось ретроспективное исследование реальной клинической практики лечения острых воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, цель которого – оценить связь:

- 1) между применением растительных лекарственных средств и дальнейшим назначением антибактериальных препаратов;

- 2) между применением растительных лекарственных средств и длительностью заболевания (длительность периода временной нетрудоспособности), так как именно затяжное течение часто является поводом для назначения антибиотиков [17–19].

Материалы и методы

В настоящем исследовании проведен ретроспективный анализ с использованием базы данных IMS® Disease Analyzer, материалы которой предоставлены частными врачами Германии и содержат следующую информацию о пациентах – демографические данные, диагнозы, выписанные/назначенные препараты, количество дней временной нетрудоспособности и направления на госпитализацию. База данных содержит информацию, получаемую от 3 тыс. практикующих врачей (3% всех частных практик Германии), репрезентативна и достоверна [20, 21].

Для анализа отбирались те амбулаторные пациенты, обратившиеся к врачам общей практики, педиатрам и ЛОР-врачам, у которых хотя бы единожды за период наблюдения (с 1 января 2015 по 31 марта 2019 г.) выявлено ОРЗ. Одним из критериев включения в исследование являлся факт наблюдения за пациентом в течение 12 мес до дня постановки данного диагноза (индексная дата). Критериями исключения стали развитие бактериального процесса и, соответственно, прием антибиотиков в течение 90 дней до индексной даты, а также назначение антибиотиков непосредственно в индексную дату.

Конечная точка исследования – назначение антибиотика в течение периода болезни (2–30 дней после индексной даты). Кроме того, учитывались количество дней временной нетрудоспособности и случаи развития бактериальных инфекций за период заболевания.

Официально одобренные и наиболее часто назначаемые фитопрепараты (по информации базы данных IMS® Disease Analyzer >5 тыс. назначений) отобраны и распределены по группам согласно действующим веществам.

С каждым пациентом, которому в индексную дату назначен фитопрепарат, сопоставлялся случайным образом выбранный пациент без аналогичного назначения так, чтобы произошло их полное совпадение по следующим параметрам: возраст, пол, статус страхования, индексный год, специализация лечащего врача, вид респираторного заболевания и значение индекса коморбидности Charlson [22]. Для расчета описательных статистических параметров выбран метод псевдорандомизации. Для оценки различия между 2 группами (группа с фитопрепаратом и, соответственно, без него) использовались тесты Вилкоксона и МакНемара.

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

Шевчик Елена Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shevchik_e_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0051-3792

Золотова Анна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zolotova_a_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3700-7367

Никифорова Анна Николаевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: james.ann@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8850-004X

Сивохин Дмитрий Алексеевич – аспирант каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7341-1167

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

Elena A. Shevchik – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shevchik_e_a@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0051-3792

Anna V. Zolotova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zolotova_a_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-3700-7367

Anna N. Nikiforova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: james.ann@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8850-004X

Dmitrii A. Sivokhin – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7341-1167

Рис. 1. Отбор пациентов для исследования [19].

Связь между назначением фитопрепарата и последующим назначением антибиотика исследована с помощью одномерных логистических регрессионных моделей. Результат представлен в виде отношения шансов (ОШ), стратифицированного отдельно для каждой медицинской специальности по действующим веществам растительного происхождения.

Для исследования длительности периода временной нетрудоспособности критерием включения стал возраст пациентов от 20 до 60 лет (пациенты пенсионного возраста исключены). Наиболее частая продолжительность периода временной нетрудоспособности составляла 3 дня. Для оценки связи между использованием фитопрепаратов и продолжительностью периода временной нетрудоспособности использовались одномерные модели логистической регрессии в качестве бинарных переменных (более 3, 7, 10, 14, 18, 21 или 28 дней). Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$. Все расчеты проводились на основе заранее разработанного протокола исследования с использованием программы SAS, версия 9.4.

Результаты

Отбор пациентов

За указанный период с диагнозом «простуда» или ОРЗ наблюдались всего 3 671 077 пациентов. В день постановки диагноза антибиотики назначены 417 153 людям, что составляет 25,7% от числа пациентов, наблюдавшихся до этого момента в течение минимум 12 мес (1 625 000 человек). Соответственно, только 1 169 168 пациентов соответствовали всем критериям включения. Фитопрепарат в индексную дату назначен 173 226 (14,8%) пациентам. При сопоставлении пациентов с назначенным фитопрепаратом и с другим видом лечения утрачено около 30% исходной популяции пациентов, что связано с невозможностью найти соответствующую пару по всем перечисленным выше критериям. Таким образом, после сопоставления сформировалось 2 группы пациентов с численностью 117 182 человека в каждой (рис. 1).

Характеристики пациентов

Демографические показатели в обеих группах пациентов (с назначенным фитопрепаратом и без него) полностью соответствовали друг другу. Средний возраст больных составлял 43 года, 9,4% всех пациентов – детского возраста (до 18 лет), женщин среди всех пациентов – 56,1%. Для 49,5% (и для 53,9% исследуемых детей) пациентов единственный поставленный диагноз – «острая инфекция верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации» (код J06 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10). Средний возраст пациентов детского возраста составлял 7,2 года, 49,3% из которых – девочки (табл. 1).

Назначенные фитопрепараты в большинстве случаев представляли собой комбинированные лекарственные средства (табл. 2).

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых пациентов по группам врачей [19]

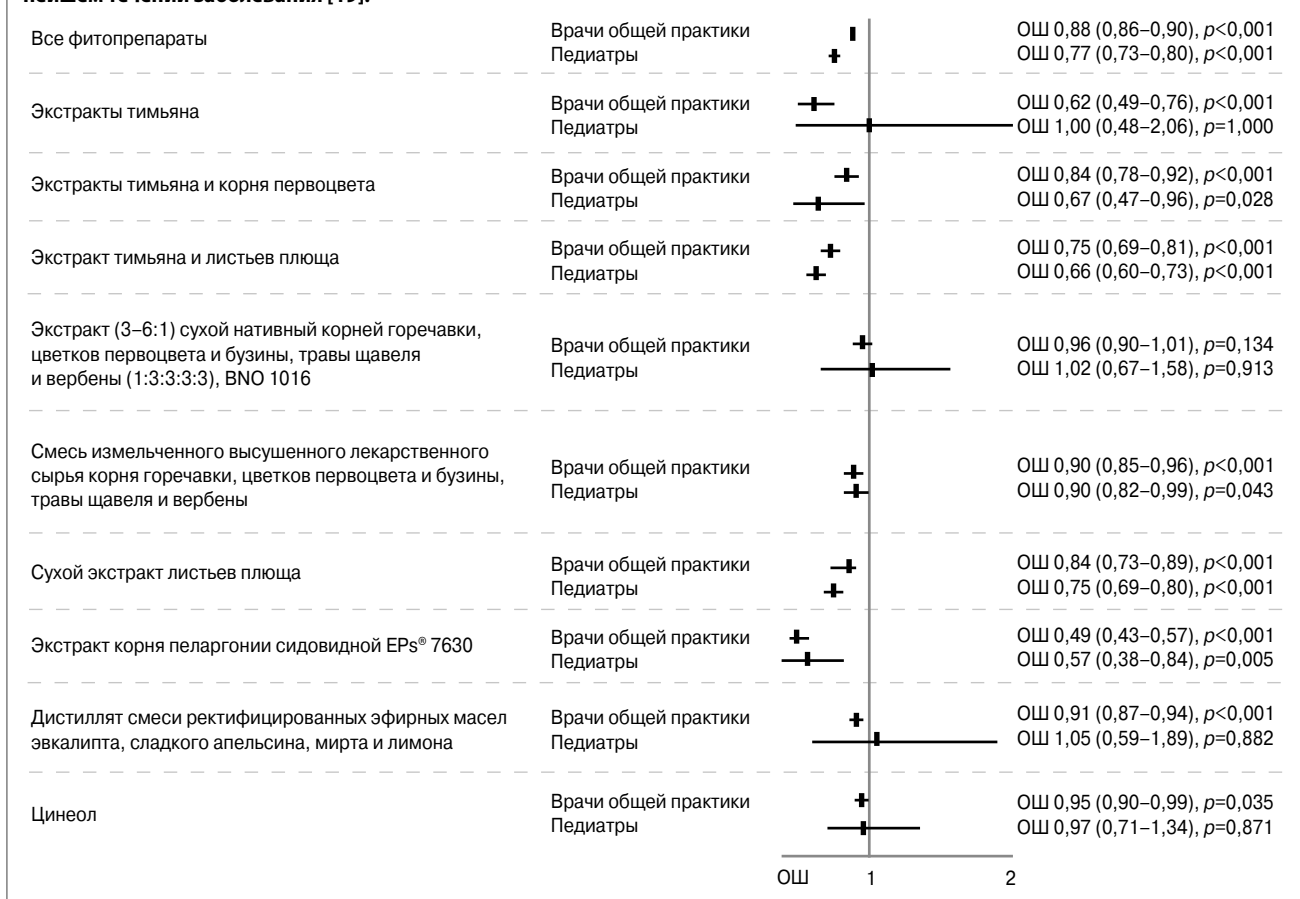
Параметр	Врачи общей практики		Педиатры	
	фитопрепараты	без фитопрепаратов	фитопрепараты	без фитопрепаратов
Число	78 337	78 337	32 418	32 418
Возраст (средний, CO)	43,3 (19,3)	43,3 (19,3)	7,2 (3,9)	7,2 (3,9)
Женский пол, %	56,1	56,1	49,3	49,3
Индекс коморбидности Charlson (среднее, CO)	0,3 (0,6)	0,3 (0,6)	0,0 (0,1)	0,0 (0,1)
Покрытие добровольным медицинским страхованием, %	4,4	4,4	7,8	7,8
Диагнозы (коды МКБ-10)				
Вирусная инфекция неуточненной локализации (B34)	7,0	7,0	11,2	11,2
Острый назофарингит (J00), %	4,4	4,4	6,3	6,3
Острый синусит (J01), %	4,0	4,0	0,8	0,8
Острый фарингит (J02, кроме J02.0), %	3,4	3,4	3,5	3,5
Острый ларингит и трахеит (J04), %	1,2	1,2	2,3	2,3
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации (J06), %	49,5	49,5	53,9	53,9
Острый бронхит (J20, кроме J20.0, 20.1, 20.2), %	16,1	16,1	7,7	7,7
Бронхит, не уточненный как острый или хронический (J40), %	10,4	10,4	4,3	4,3
Кашель (R05), %	4,0	4,0	10,4	10,4

Таблица 2. Фитопрепараты, назначенные в день постановки диагноза [19]

Группа действующих веществ	Количество случаев назначения в базе данных	
	врачи общей практики	педиатры
Экстракты тимьяна	802	180
Экстракты тимьяна и корня первоцвета ¹	4929	765
Экстракт тимьяна (1:2–2,5) и листьев плюща ² (1:1)	6423	8097
Экстракт (3–6:1) сухой нативный корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены³ (1:3:3:3:3), BNO 1016	11057	338
Смесь измельченного высушенного лекарственного сырья корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены ⁴	9986	6474
Сухой экстракт листьев плюща (5–7,5:1)	7395	15150
Экстракт корня пеларгонии сидовидной ⁵ (1:8–10), EPs®7630	2326	574
Дистиллят смеси ректифицированных эфирных масел эвкалипта, сладкого апельсина, мирта и лимона ⁶ (66:32:1:1)	21730	239
Цинеол ⁷	13685	601

Примечание. Известные в России торговые наименования и лекарственные формы, содержащие некоторые из указанных действующих веществ: ¹Бронхипрет ТП, ²Бронхипрет сироп, ³Синупрет экстракт, ⁴Синупрет таблетки, ⁵Умкалор, ⁶Респиро Миртол, ⁷в России не зарегистрирован.

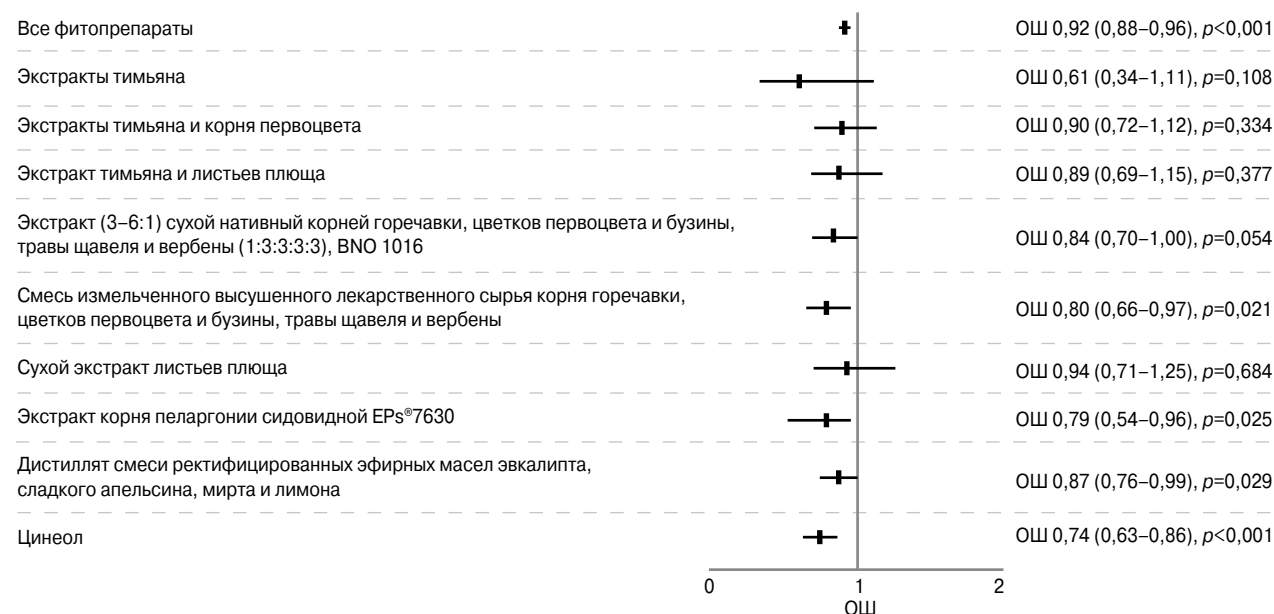
Рис. 2. Взаимосвязь между назначением фитопрепаратов в день постановки диагноза и назначением антибиотиков при дальнейшем течении заболевания [19].



Первым по частоте назначений врачами общей практики стал дистиллят смеси ректифицированных масел эвкалипта, сладкого апельсина, мирта и лимона (27,7%), на 2-м месте по распространенности – **сухой нативный экстракт** корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены (14,1%), на 3-м – смесь измельченного высушенного лекарственного сырья корня горечавки, цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены (12,7%).

В педиатрической практике самым часто назначаемым фитопрепаратом оказался сухой экстракт листьев плюща (46,7%), следующим по частоте назначения – экстракт тимьяна и листьев плюща (25,0%), 3-е место (20,0%), как и у взрослых, занимал комбинированный лекарственный растительный препарат, включающий высушенную измельченную смесь 5 лекарственных растений (корня горечавки,

цветков первоцвета и бузины, травы щавеля и вербены). Следует отдельно отметить, что так часто назначаемый и взрослым, и детям комбинированный препарат из 5 лекарственных растений (горечавка, первоцвет, щавель, бузина и вербена) – это хорошо знакомый оториноларингологам растительный лекарственный препарат Синупрет, наличие которого в этой таблице на первых местах совершенно оправданно. Применение препарата для лечения у взрослых и детей всех видов острого синусита (острый вирусный и острый поствирусный риносинусит) обосновано в действующих клинических рекомендациях Минздрава России [23] в качестве средства, оказывающего комплексное действие: секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противовирусное и умеренное антибактериальное, что влияет на патогенез воспаления слизистой носа и препят-

Рис. 3. Взаимосвязь между назначением фитопрепаратов в день постановки диагноза и периодом временной нетрудоспособности продолжительностью больше 7 дней у пациентов врачей общей практики [19].

ствует развитию осложнений. Сухой нативный экстракт из этих же растений – это новая лекарственная форма Синупрета – **Синупрет экстракт (комбинированный растительный экстракт BNO1016)**, содержащий в разовой дозировке для взрослых (1 таблетка, содержащая 160 мг сухого нативного экстракта, для изготовления которой используется 720 мг измельченного и высушенного лекарственного растительного сырья) в 4 раза больше действующих веществ (по сравнению с 2 таблетками Синупрет, содержащих 156 мг – 78 мг в каждой таблетке – измельченного и высушенного лекарственного сырья), единственный из фитопрепаратов, рекомендованный Европейским обществом ринологов (Рекомендации EPOS-2020) для лечения как острого риносинусита у взрослых и детей, так и для лечения острого поствирусного риносинусита у взрослых [24].

Следует обратить внимание, что цинеол, также часто назначаемый врачами, не только не зарегистрирован в России, но и по коду АТХ (R05CA13) относится больше к синтетическим препаратам, а не к растительным.

Антибиотикотерапия у пациентов 2 групп (группа с фитопрепаратом и без него)

Оценка связи между приемом фитопрепаратов и назначением антибиотиков показала суммарный отрицательный результат в группе пациентов, принимавших растительные лекарственные препараты. Особенно выражена эта связь для препаратов, используемых для лечения кашля (наиболее выражено у детей): экстракты тимьяна (ОШ 0,62 [0,49–0,76]), тимьяна и плюща (ОШ 0,66 [0,60–0,73]), тимьяна и корня первоцвета (ОШ 0,67 [0,47–0,96]), а также у растительного противомикробного препарата, используемого в комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов, экстракта корня пеларгонии сидовидной (ОШ 0,49, 95% доверительный интервал 0,43–0,57). Из препаратов, применяемых для лечения риносинуситов не в составе комплексной терапии, таких как смесь дистиллятов 4 эфирных масел и экстракт пеларгонии, связь между приемом растительного лекарственного средства и назначением антибиотика отсутствовала у сухого растительного экстракта BNO 1016 (Синупрет экстракт), назначенного врачами общей практики, и у смеси измельченного лекарственного сырья 5 растений

(Синупрет), назначенного как врачами общей практики (ОШ 0,90 [0,85–0,96]), так и педиатрами (ОШ 0,90 [0,82–0,99]), что говорит о том, что применение этих препаратов для лечения острого риносинусита (или простуды с назальными проявлениями) оказалось эффективно и препятствовало затяжному течению заболевания (рис. 2).

Длительность периода временной нетрудоспособности у пациентов 2 групп (группа с назначенным фитопрепаратом и группа без аналогичного назначения)

При назначении фитопрепаратов в день постановки диагноза длительность периода нетрудоспособности снижалась, т.е. назначение фитопрепаратов статистически значимо связано с меньшим количеством длительных периодов временной нетрудоспособности (>7 дней: ОШ 0,92, $p < 0,001$; >10 дней: ОШ 0,88, $p < 0,001$; >14 дней: ОШ 0,84, $p < 0,001$; >18 дней: ОШ 0,82, $p < 0,001$; >21 дня: ОШ 0,83, $p < 0,001$). Кроме того, статистически значимым оказалось влияние некоторых фитопрепаратов на вероятность продолжительности периода временной нетрудоспособности более 7 дней (рис. 3). При этом самая выраженная взаимосвязь обнаружена для цинеола (ОШ 0,74 [0,63–0,86]), который, как сказано выше, не относится к фитопрепаратам по классу АТХ, и для противомикробного растительного препарата экстракт корня пеларгонии сидовидной EPs® 7630 (ОШ 0,79 [0,54–0,96]). Отметим, что из растительных лекарственных средств, применяемых для лечения банальной простуды (острого риносинусита), такая связь закономерно выявлена для растительного экстракта BNO 1016 (Синупрет экстракт; ОШ 0,84 [0,70–1,00]), эффективность которого в значительном облегчении назальных симптомов при минимальных побочных эффектах отражена в рекомендациях Европейского общества ринологов (EPOS 2020) [24], и у комбинированного растительного препарата из 5 лекарственных растений (Синупрет; ОШ 0,80 [0,66–0,97]), включенного в клинические рекомендации Минздрава России по лечению острого синусита у взрослых и детей [23] в качестве средства, оказывающего комплексное действие (секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное, противовирусное и умеренное антибактериальное) на течение воспалительного процесса слизистой носа и пазух.

**Документально подтвержденные диагнозы
бактериальных инфекций у пациентов 2 групп
(группа с фитопрепаратом и группа без него)**

Бактериальные осложнения острых респираторных инфекций дыхательных путей редко регистрировались при дальнейшем течении заболеваний. Так, бактериальные инфекции диагностированы у 225 пациентов, проходивших лечение у врачей общей практики, и у 782 пациентов, проходивших лечение у врачей-педиатров.

Стоит отметить, что значимых различий в частоте развития бактериальных осложнений среди пациентов 2 групп (пациенты, принимавшие фитопрепараты, и пациенты, получавшие другое лечение) не выявлено – 0,14% для 1-й группы и 0,15% для 2-й группы (группы контроля) среди пациентов врачей общей практики, 1,16 и 1,16% для пациентов врачей-педиатров.

Обсуждение

В настоящем исследовании, включавшем выборку из более чем 230 тыс. пациентов, показана статистически значимая взаимосвязь между назначением фитопрепаратов и снижением частоты назначения антибиотиков при дальнейшем течении заболевания. Кроме того, по результатам проведенного исследования можно сделать вывод о том, что использование препаратов растительного происхождения приводит к уменьшению длительности периода временной нетрудоспособности.

Как упоминалось выше, эффективность и безопасность данной группы препаратов подтверждена результатом ранее проведенных нескольких плацебо-контролируемых клинических исследований [10–14], однако благодаря результатам данного исследования можно говорить о положительных эффектах применения фитопрепаратов в условиях реальной каждодневной клинической практики.

Существует ряд исследований, подтверждающих противомикробное действие различных веществ растительного происхождения *in vitro* [25–28]. Таким образом, возможно, снижение частоты назначения антибиотиков связано с уменьшением развития бактериальных инфекций как осложнений острых заболеваний верхних и нижних отделов дыхательных путей, что, однако, в данном исследовании подтвердить не удалось. Существуют и другие исследования, регистрирующие бактериальные осложнения лишь в небольшом проценте случаев [29, 30]. Соответственно, частота развития бактериальных осложнений не может являться достоверным критерием для оценки противомикробного действия лекарственных препаратов растительного происхождения.

Если же говорить о растительных лекарственных средствах, используемых в лечении одного из самых распространенных проявлений ОРЗ или банальной простуды – острого риносинусита, то недавно проведенный систематический обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита утверждает, что наиболее сильными доказательствами эффективности обладает комбинированный растительный лекарственный препарат Синупрет. Его использование при остром риносинусите поддерживается рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями, демонстрирующими клиническую эффективность и безопасность. При этом только для Синупрета имеются данные сравнения с традиционными методами лечения, такими как ингаляционные глюкокортикостероиды, которые демонстрируют сопоставимую эффективность [31].

В составе фитопрепаратов могут содержаться вещества растительного происхождения различного действия: противовирусного, антибактериального, секретолитического, иммуномодулирующего, противовоспалительного. Особенно следует отметить наличие муколитического действия, которое реализуется за счет снижения вязкости слизи, умень-

шения активности и частоты кашля, расслабления гладкой мускулатуры бронхов [10–14], что с успехом может применяться и в лечении бронхита, особенно у детей.

Как уже упоминалось, одним из критериев назначения антибиотической терапии является длительность заболевания [17, 18]. Таким образом, снижение частоты назначения антибиотиков может быть связано с более быстрым купированием симптомов патологического процесса на фоне назначения лекарственных препаратов растительного происхождения. Данный факт подтверждается рядом плацебо-контролируемых исследований: так, по данным Fischer и Dethlefsen, в группе, использующей для лечения комбинированные растительные экстракты тимьяна и плюща, тимьяна и первоцвета, симптоматика острого бронхита купировалась значительно быстрее, чем в плацебо-группе [32]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с применением растительного экстракта BNO 1016 (Синупрет экстракт) также продемонстрировано более быстрое купирование симптоматики, что сократило сроки выздоровления пациентов на 4 дня [12].

Также второй важный результат данного ретроспективного исследования заключался в статистически значимой взаимосвязи между назначением фитопрепаратов и уменьшением длительности периода временной нетрудоспособности. Данная тенденция прослеживается и по результатам других плацебо-контролируемых исследований, указанных выше.

К сожалению, в современной практике врачи очень часто неоправданно назначают антибактериальные препараты для предупреждения развития бактериальных осложнений, что совершенно не имеет никакого практического смысла. С другой стороны, в амбулаторных условиях большую трудность представляет собой выявление этиологии ОРЗ ввиду схожести клинической картины бактериальных и небактериальных заболеваний [33, 34]. Отметим, что в начальном базовом лечении острой воспалительной патологии верхних и нижних дыхательных путей, согласно данным Кокрановских обзоров, антибактериальным препаратам места нет [35, 36], что требует от врача крайне ответственного отношения к назначению антибиотиков и делает фитопрепараты с доказанной эффективностью препаратами рационального выбора для начального лечения простудных заболеваний у взрослых и детей, что находит все больше понимания среди научного междисциплинарного сообщества [37].

Соответственно, исходя из полученных в исследовании результатов об отсутствии статистически значимой разницы в частоте развития бактериальных осложнений у группы с назначением фитопрепаратов и у группы с другой терапией, можно сделать вывод о том, что изначально начатое использование фитопрепаратов не увеличивает риск бактериальных осложнений, несмотря на меньшее назначение антибиотиков.

Однако данное исследование являлось ретроспективным, что сопряжено с несколькими ограничениями. Во-первых, нельзя с уверенностью говорить о том, что пациенты из контрольной группы не применяли фитопрепараты, несмотря на то что они не были им назначены (так как препараты растительного происхождения находятся в широком доступе и могут быть куплены без предписания врача). Другим ограничением может быть тот факт, что причины назначения фитопрепарата одному пациенту и отказ от назначения аналогичного лечения в другом случае неизвестны. То есть такое положение вещей может быть вызвано различием симптомов, тяжестью состояния пациента или наличием других неизвестных причин, например предпочтениями самого пациента.

Однако, несмотря на перечисленные ограничения, результаты настоящего исследования подтверждаются

аналогичными результатами, полученными в ряде других плацебо-контролируемых исследований [10–14, 32].

Рассмотрим клинический случай.

Клинический случай

Пациент Л., 32 года, мужского пола, обратился в клинику болезней уха, горла и носа Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в апреле 2022 г. с жалобами на периодические вязкие, трудно высмаркиваемые, слизисто-гнойные выделения из полости носа и лицевую боль в проекции левой верхнечелюстной пазухи, а также затруднение носового дыхания, больше слева. Данные симптомы беспокоят периодически на протяжении 5 мес. В анамнезе 2 курса антибактериальной терапии, 5 мес назад пациент принимал амоксициллин + клавулановая кислота по 875+125 мг 2 раза в день в течение 10 дней с временным положительным эффектом, через 6 нед пациент обратился повторно с вновь возникшими жалобами. Оториноларингологом назначен кларитромицин по 250 мг 2 раза в день на 7 дней, топический стероид мометазона фураат на месяц и промывание полости носа солевыми растворами на 2 нед. На 3-й день лечения у пациента возникла антибиотикоассоциированная диарея, после чего он самостоятельно прекратил прием антибактериальных препаратов, продолжив топическую и ирригационную терапию на назначенный период, отметив положительный эффект. Около недели назад указанные жалобы возобновились и стали нарастать, до обращения к врачу не лечился.

При осмотре: температура тела 36,7°C, артериальное давление 127/81 мм рт. ст., частота пульса 82 уд/мин. Аллергические реакции на лекарственные препараты отрицает.

Соматически пациент неотягощен. При ЛОР-осмотре: форма наружного носа не изменена, при перкуссии в проекции левой верхнечелюстной пазухи отмечается болезненность. Слизистая оболочка полости носа умеренно отечна, гиперемирована. Перегородка носа существенно не искривлена, носовые раковины отечны, после анемизации сокращаются. При эндоскопическом исследовании в полости носа отмечается вязкое слизисто-гнойное отделяемое, скапливающееся в среднем и общем носовых ходах с обеих сторон, больше слева. При задней риноскопии – слизистый сгусток в носоглотке. По остальным ЛОР-органам без особенностей. По данным компьютерной томографии околоносовых пазух от 02.04.2022: значительное утолщение слизистой оболочки нижних отделов левой верхнечелюстной пазухи, экссудат в нижней трети правой верхнечелюстной пазухи (рис. 4). Диагноз – «острый двусторонний рецидивирующий верхнечелюстной синусит». Больной трудоспособен.

Пациенту назначен Синупрет по 2 таблетки 3 раза в сутки в комплексе с мометазона фураатом и ирригационно-элиминационной терапией в течение 10 дней. Больной отметил субъективное улучшение состояния уже на следующий день.

По данным осмотра, на 3-и сутки отмечено уменьшение вязкости слизи в полости носа. Пациент отметил уменьшение заложенности, улучшение отхождения слизистого отделяемого и отсутствие лицевой боли в проекции верхнечелюстной пазухи слева. При эндоскопическом осмотре наблюдалось умеренное количество слизистого отделяемого в среднем носовом ходе с 2 сторон. Рекомендовано продолжить начатое лечение.

При контрольном осмотре через 14 дней от начала лечения пациент жалоб не предъявлял, отделяемое в носовых

Рис. 4. Компьютерная томограмма околоносовых пазух пациента Л. до начала лечения.

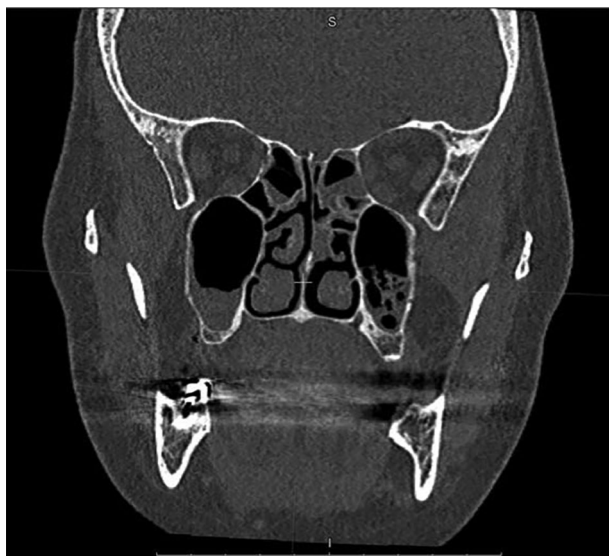


Рис. 5. Компьютерная томограмма околоносовых пазух пациента Л. через 1,5 мес после лечения.



ходах и лицевая боль отсутствовали. При проведении эндоскопического исследования слизистая оболочка полости носа обычной окраски, сохранялся незначительный отек слизистой оболочки полости носа, патологическое отделяемое в полости носа, в том числе в среднем носовом ходе, отсутствовало. Курс лечения окончен.

Через 1,5 мес на компьютерной томограмме околоносовых пазух (от 26.05.2022) визуализируется небольшое пристеночное утолщение слизистой оболочки в альвеолярной бухте верхнечелюстных пазух с обеих сторон (рис. 5).

Результаты

Клинический случай является доказательством высокой эффективности и безопасности использования стандартизированного фитопрепарата Синупрет в терапии больных синуситом.

Заключение

Применение фитопрепаратов не только позволяет избежать избыточного и неоправданного назначения антибиотиков, предупреждает появление антибиотикоассоциированных нежелательных явлений, способствует сохранению нормальной микробиоты, но и снижает риск развития антибиотикорезистентности возбудителей. Таким образом, исходя из всего изложенного, можно сделать вывод о том, что применение лекарственных препаратов растительного происхождения может привести к значительному снижению частоты назначения антибиотических средств при длительном течении заболевания.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации и сопутствующих изображений.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Jain N, Lodha R, Kabra SK. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr.* 2001;68:1135-8.
2. Carroll KC, Adams LL. Lower Respiratory Tract Infections. Eds RT Hayden, DM Wolk, KC Carroll, Y-W Tang. *Microbiol Spectr.* 2016;4.
3. Grief SN. Upper respiratory infections. *Prim Care.* 2013;40:757-70.
4. Linde K, Atmann O, Meissner K, et al. How often do general practitioners use placebos and non-specific interventions? Systematic review and meta-analysis of surveys. *PLoS One.* 2018;13:e0202211.
5. Kraus EM, Pelzl S, Szecsenyi J, Laux G. Antibiotic prescribing for acute lower respiratory tract infections (LRTI) – guideline adherence in the German primary care setting: An analysis of routine data. *PLoS One.* 2017;12:e0174584.
6. Ostermaier A, Barth N, Schneider A, Linde K. On the edges of medicine – A qualitative study on the function of complementary, alternative, and non-specific therapies in handling therapeutically indeterminate situations. *BMC Fam Pract.* 2019;20:1-10.
7. Zweigner J, Meyer E, Gastmeier P, Schwab F. Rate of antibiotic prescriptions in German outpatient care – are the guidelines followed or are they still exceeded? *GMS Hyg Infect Control.* 2018;13:Doc04.
8. Mcdonagh MS, Peterson K, Winthrop K, et al. Interventions to reduce inappropriate prescribing of antibiotics for acute respiratory tract infections: summary and update of a systematic review. *J Int Med Res.* 2018;46:3337-57.
9. Guitor AK, Wright GD. Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *Chest.* 2018;154:1202-12.
10. Griffin AS, Cabot P, Wallwork B, Panizza B. Alternative therapies for chronic rhinosinusitis: A review. *Ear Nose Throat J.* 2020;145561320939415.
11. Anhey D, Cramer H, Lauche R, et al. Herbal Medicine in Children With Respiratory Tract Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Acad Pediatr.* 2018;18:8-19.
12. Jund R, Mondigler M, Stammer H, et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2015;135:42.

13. Mousa HA. Prevention, Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(1):166-74.
14. Matthys H, Lehmacher W, Zimmermann A, et al. EPs 7630 in acute respiratory tract infections – a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Lung Pulm Respir Res*. 2016;3.
15. Taylor JA, Weber W, Standish L, et al. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:2824-30.
16. Ogal M, Johnston SL, Klein P, Schoop R. Echinacea reduces antibiotic usage in children through respiratory tract infection prevention: a randomized, blinded, controlled clinical trial. *Eur J Med Res*. 2021;26.
17. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):28.
18. Lum EPM, Page K, Whitty JA, et al. Antibiotic prescribing in primary healthcare: Dominant factors and trade-offs in decision-making. *Infect Dis Health*. 2018;23:74-86.
19. Martin D, Konrad M, Adarkwah CC, Kostev K. Reduced antibiotic use after initial treatment of acute respiratory infections with phytopharmaceuticals- a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2020;132:412-8.
20. Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, et al. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56:459-66.
21. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47:617-26.
22. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*. 2005;43:1130-9.
23. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению острого синусита (взрослые, дети). КР313. 2021 г. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2. Ссылка активна на 23.10.2022 [Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of acute sinusitis (adults, children). KR313. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/313_2. Accessed: 23.10.2022 (in Russian)].
24. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*. 2020(29):1-464.
25. Seibel J, Kryshen K, Pongrácz JE, Lehner MD. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;51:10-7.
26. Glatthaar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19:1-7.
27. Roth M, Fang L, Stolz D, Tamm M. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2019;14:e0210702.
28. Tariq S, Wani S, Rasool W, et al. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. *Microb Pathog*. 2019;134:103580.
29. Moore M, Stuart B, Little P, et al. Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700434.
30. Cars T, Eriksson I, Granath A, et al. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open*. 2017;7:e016221.
31. Bachert C. Evidence-based management of acute rhinosinusitis with herbal products. *Clinical Phytoscience*. 2020;6:85. DOI:10.1186/s40816-020-00231-7
32. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled, multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57:607-15. DOI:10.1055/s-0031-1296656
33. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56:652-60. DOI:10.1055/s-0031-1296767
34. Petursson P. GP's reasons for "non-pharmacological" prescribing of antibiotics A phenomenological study. *Scand J Prim Health Care*. 2005;23(2):120-5.
35. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9:CD006089. DOI:10.1002/14651858.CD006089.pub5
36. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD000245. DOI:10.1002/14651858.CD000245.pub4
37. Мартынов А.И., Горелов А.В., Малявин А.Г., и др. Резолюция Совета экспертов «Растительные лекарственные препараты с доказанной клинической эффективностью в клинической практике врачей». *Терапия*. 2022;5:101-18 [Martynov AI, Gorelov AV, Maliavin AG, et al. Rezoliutsiia Soveta ekspertov "Rastitel'nye lekarstvennye preparaty s dokazannoi klinicheskoi effektivnost'iu v klinicheskoi praktike vracha". *Terapiia*. 2022;5:101-18 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Вирулицидная эффективность таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией цетилпиридиния хлорида и бензидамина гидрохлорида против вируса гриппа А

О.В. Филиппова ✉

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

Аннотация

Цетилпиридиния хлорид (CPC) обладает эффективностью против респираторных вирусов, в том числе возбудителей гриппа. Препарат Септолете® Тотал, таблетки для рассасывания, содержащие CPC и бензидамин, продемонстрировал вирулицидную активность в отношении вируса гриппа А, более высокую, чем только CPC.

Ключевые слова: грипп, цетилпиридиния хлорид, бензидамин, Септолете® Тотал

Для цитирования: Филиппова О.В. Вирулицидная эффективность таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией цетилпиридиния хлорида и бензидамина гидрохлорида против вируса гриппа А. Consilium Medicum. 2022;24(9):588–594. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201857

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Virucidal efficacy of cetylpyridinium chloride and benzydamine hydrochloride fixed combination lozenges against influenza A virus: A review

Olga V. Filippova ✉

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

Abstract

Cetylpyridinium chloride (CPC) is effective against respiratory viruses, including influenza. Septolete® Total, lozenges containing CPC and benzydamine, demonstrated virucidal activity against influenza A virus, higher than CPC alone.

Keywords: influenza, cetylpyridinium chloride, benzydamine, Septolete® Total

For citation: Filippova OV. Virucidal efficacy of cetylpyridinium chloride and benzydamine hydrochloride fixed combination lozenges against influenza A virus: A review. Consilium Medicum. 2022;24(9):588–594. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201857

На фоне борьбы с COVID-19 произошло снижение внимания к другим заболеваниям, в том числе к инфекциям дыхательных путей. Этому способствовали не только особенности течения коронавирусной инфекции, привлекающие внимание медицинского сообщества, но и медицинские факторы. В Российской Федерации обнаружена интерференция с респираторными инфекциями – гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) – с явным преобладанием SARS-CoV-2. С начала зимы 2020 г. SARS-CoV-2 плотно захватил эпидемическое пространство, не оставляя места традиционным респираторным инфекциям, на долю которых пришлось в начале 2022 г. менее 5% [1]. Значительное влияние на число больных гриппом оказали меры по профилактике заражения, связанные с COVID-19 (ношение масок, соблюдение социальной дистанции и т.д.) [1, 2].

По мере уменьшения агрессивности пандемии COVID-19 следует ожидать возвращения частоты респираторных инфекций к доковидным временам. Особое место среди них занимает грипп. По данным Национального центра по гриппу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в России к 48–49-й неделе 2021 г. вирусы гриппа появились в циркуляции вновь, прогнозируя эпидподъем этого заболевания наряду с COVID [3]. Только за 1 нед (период

06.06–12.06.2022), по данным FluNet, в 112 странах мира лабораторно подтверждено 14 614 случаев гриппа, из них 98% составил грипп А и 2% – грипп В. При субтипировании 3465 вирусов гриппа А в 4,4% случаев выявлены вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 и в 95,6% случаев – вирусы гриппа А(H3N2) [4].

Грипп и его последствия

Грипп (Grippus, Influenza) – острая инфекционная болезнь с аэрозольным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся массовым распространением, кратковременной лихорадкой, интоксикацией и поражением респираторного тракта [5]. Грипп проявляется множественным признаками и симптомами, которые могут варьироваться в зависимости от возраста, основного хронического заболевания, осложнений, иммунного статуса хозяина и типа или подтипа вируса гриппа [6].

Большинство людей выздоравливают после гриппа, но грипп может вызвать осложнения, которые приводят к тяжелым заболеваниям и смерти, особенно среди очень маленьких детей, пожилых людей, беременных и женщин в течение 2 нед после родов, а также людей с неврологическими расстройствами и людей с определенными хроническими заболеваниями, включая хронические заболевания

Информация об авторе / Information about the author

✉Филиппова Ольга Всеволодовна – д-р мед. наук, проф. каф. промышленной фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ffiona@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9470-6335

✉Olga V. Filippova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ffiona@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9470-6335

легких, сердца и обмена веществ, и тех, у кого ослаблен иммунитет [6, 7]. Грипп является причиной значительной заболеваемости и смертности во всем мире. По оценкам, во всем мире грипп ежегодно оказывает негативное воздействие на 5–10% взрослых и 20–30% детей [7, 8].

Грипп является важной причиной внебольничной пневмонии у взрослых, как вирусной, так и вызванной бактериальной коинфекцией [6]. Вирусная инфекция дыхательных путей, вызванная вирусом гриппа, может привести к тяжелым внегочным осложнениям (например, миокардиту, рабдомиолизу, энцефалиту и гиповолемическому шоку с гипертермией или гипотермией) [6, 9, 10]. Миокардит и энцефалит стали наиболее часто описываемыми внегочными осложнениями, связанными с гриппом у взрослых, что подтверждается в недавнем обзоре [11]. Обострение хронических заболеваний (например, ишемической болезни сердца, хронических заболеваний легких, астмы, сердечной недостаточности) при заражении вирусом гриппа может привести к тяжелому течению заболевания [6, 9–13]. Грипп может спровоцировать острый инфаркт миокарда [14].

В промышленно развитых странах большинство смертей, связанных с гриппом, приходится на людей в возрасте 65 лет и старше [15, 16]. Эпидемии гриппа приводят к высокому уровню невыходов на работу/в школу и снижению производительности труда. Клиники и больницы могут быть перегружены в периоды пика эпидемии, что сопровождается снижением доступности и качества медицинской помощи для пациентов с другими заболеваниями. Последствия сезонных эпидемий гриппа в развивающихся странах полностью неизвестны, но, по оценкам исследований, до 99% случаев смерти детей в возрасте до 5 лет наблюдается от инфекций нижних дыхательных путей, связанных с гриппом. Ежегодные эпидемии гриппа в Соединенных Штатах Америки приводят к потере почти 600 тыс. лет жизни, 3,1 млн дней госпитализации и 31,4 млн амбулаторных посещений; кроме того, общее экономическое бремя гриппа превышает 80 млрд дол. США [8, 17].

Возбудителем гриппа являются РНК-содержащие вирусы семейства *Orthomyxoviridae*. Согласно данным ВОЗ [7] существует 4 типа вирусов сезонного гриппа: А, В, С и D. Вирусы гриппа А и В циркулируют и вызывают сезонные эпидемии заболеваний, которые приводят примерно к 3–5 млн случаев тяжелых заболеваний и примерно к 290–650 тыс. случаев смерти ежегодно. Ежегодно только в США, как правило, происходит 12–61 тыс. смертей от гриппа [18]. В Европе грипп ассоциирован с 4–50 млн симптоматических случаев ежегодно, примерно 15–70 тыс. случаев смерти и 150 тыс. связанных с гриппом госпитализаций [19, 20].

Во время сезона гриппа 2021–2022 гг. большинство (96,7%) госпитализаций в США, связанных с гриппом, обусловлено вирусами гриппа А (98,8% из этих подтипов являлись вирусами А[Н3N2]) [2]. Известно, что пандемии вызывали только вирусы гриппа типа А [7]. Вирусы гриппа А подразделяются на подтипы на основе поверхностных гликопротеинов гемагглютинаина и нейраминидазы. В настоящее время вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) циркулируют среди людей по всему миру. Белок гемагглютинин является основным антигеном, который содержит сайт связывания сиаловой кислоты с рецептором, а нейраминидаза способствует высвобождению вирусных частиц из инфицированных клеток [21].

Одной из особенностей вируса гриппа А является способность к появлению новых штаммов, в том числе с повышенной вирулентностью [21]. Так, в апреле 2014 г. в провинции Сычуань, Китай, зарегистрировано первое заражение человека вирусом НРАI А(Н5N6) [22]. К концу 2021 г. во всем мире зарегистрировано 66 случаев заболевания, 36 из которых закончились смертельным исходом. По данным китайских исследователей, в случае заражения

гриппом А(Н5N6) тяжелое заболевание возникло в 93,8% случаев, а летальность составила 55,4% [23].

Способы профилактики и лечения гриппа

Наиболее эффективным способом профилактики заболевания является **вакцинация**. Безопасные и эффективные вакцины доступны и используются уже более 60 лет. Однако эффективность профилактики заболевания гриппом и его тяжелых последствий путем вакцинации снижается, если охват значительно ниже целевого показателя 70% [18, 24]. Со временем иммунитет после вакцинации ослабевает, поэтому для защиты от гриппа рекомендуется ежегодная вакцинация. При этом используются вакцины против штаммов, роль которых в следующем году предполагается наиболее значимой. Так, для стран Северного полушария на сезон 2022–2023 гг. ВОЗ рекомендовала следующий состав противогриппозных вакцин: А/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus; А/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus; В/Austria/1359417/2021 (В/Victoria lineage)-like virus; и В/Phuket/3073/2013 (В/Yamagata lineage)-like virus [4]. Несоответствие вакцины/штамма может привести к низкой эффективности вакцины [21, 25]. Вакцины также могут быть противопоказаны, недоступны, менее эффективны у лиц с ослабленным иммунитетом [18, 21].

Противовирусные препараты могут быть использованы как для профилактики, так и для лечения гриппа. Ингибиторы нейраминидазы (NAIs), например осельтамивир, одобрены во многих странах, в том числе в РФ, для профилактики и лечения гриппа [5, 18, 20, 21].

Использование противовирусных препаратов для предконтактной профилактики играет очень ограниченную роль и, как правило, не рекомендуется большинству населения [18]. NAIs дают лишь незначительное уменьшение продолжительности симптомов у лиц с неосложненным заболеванием и при этом имеют риск побочных эффектов и высокую стоимость [18, 21]. Чрезмерное использование NAIs во всем мире быстро привело к распространению резистентности к нейраминидазе [18]. Лечение гриппа препаратами с прямым противовирусным действием рекомендуется проводить не позднее 48 ч (занамивир – в первые 36 ч) после манифестации болезни всем пациентам с симптомами гриппа для прекращения репликации вируса [5, 18–21]. Противовирусные препараты на основе адамантана, амантадина и римантадина, которые блокируют М2-канал вирусов гриппа А, не обладающие активностью против вирусов гриппа В, не рекомендуются из-за высокой распространенности устойчивости к этим препаратам среди циркулирующих вирусов гриппа А [20, 21].

В России для лечения гриппа рекомендован также умифеновир. Он подавляет *in vitro* вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы А(Н1N1)pdm09 и А(Н5N1), и вирусы других ОРВИ, взаимодействуя с гемагглютинином вируса и препятствуя слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран (ингибитор фузии). Также в России традиционно широко используются для профилактики и лечения гриппа препараты интерферонов, интерфероногенов и различные иммуномодуляторы [5].

Поскольку грипп, как уже отмечалось, вызывает значительное количество осложнений, в том числе ведущих к смерти, в настоящее время существует глобальная потребность в новых формах медикаментозного лечения и профилактики для борьбы с ежегодными сезонными случаями гриппа, в том числе невосприимчивыми к ежегодной вакцинации.

Местные антисептики и грипп

Одним из популярных среди населения методов защиты от гриппа является использование местных антисептиков в виде различных таблеток и пастилок для рассасывания, аэрозолей. Несмотря на то что в официальных рекомендациях как РФ, так и США и ЕС, нет упоминания о возможно-

сти применения подобных средств для профилактики или лечения гриппа, их использование представляется целесообразным. S. Lakdawala и соавт. [26] определили мягкое небо ротоглотки как важное место выделения трансмиссивного вируса и начальный очаг инфекции. Поскольку антисептики снижают вирусную нагрузку полости рта, они могут снижать тяжесть заболевания у инфицированного субъекта. Также антисептики могут уменьшать риск передачи инфекции, снижая количество вирусов в аэрозолях или в каплях, образующихся при дыхании, разговоре, чихании, кашле и так далее, что может прерывать цепочку передачи возбудителя. Кроме того, обладая антибактериальным действием, антисептики предупреждают развитие осложнений гриппа, связанных с развитием микст-инфекции. Преимуществами местной терапии антисептиками являются эффективное воздействие лекарства в очаге воспаления, минимальная системная биодоступность, низкий риск развития микробной резистентности [27, 28].

Результаты клинических исследований подтверждают, что местное применение антисептиков в полости рта значительно уменьшало тяжесть и продолжительность кашля и боли в горле, связанных с ОРВИ [29]. За последние 2 года появилось множество работ, доказывающих возможность применения местных антисептиков для профилактики и лечения COVID-19 [30–34]. Таким образом, топические антисептики, которые нацелены на ротоглотку, могут представлять собой новый подход к профилактике вирусных респираторных инфекций.

Одним из наиболее перспективных для создания средств для профилактики и лечения гриппа является цетилпиридиния хлорид (CPC).

Цетилпиридиния хлорид как противомикробное и противовирусное средство

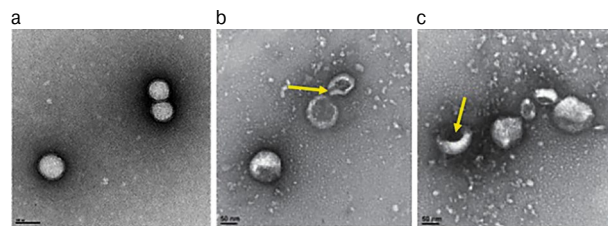
Антисептик CPC является одним из наиболее активных четвертичных аммониевых соединений, он десятилетиями использовался против различных патогенов [8]. CPC сохраняется в слизистой оболочке полости рта и в слюне в течение длительного периода времени после использования препаратов местно (Bonesvoll and Gjermo, 1978 г.), поэтому его применение в виде антисептиков в полости рта и глотки весьма перспективно и оправданно.

Обширные исследования безопасности CPC, проведенные как на животных (мышях, крысах, хомяках, кроликах, кошках и собаках), так и на людях, включая фармакокинетические исследования абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME), канцерогенности, токсичности для развития и репродуктивной токсичности, доказывают безопасность применения антисептика [8, 35].

CPC проявлял бактерицидное действие в отношении грамположительных (в том числе стафилококков и стрептококков) и в более высоких концентрациях – грамотрицательных бактерий, таких как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* и *Solobacterium moorei*, а также *Helicobacter pylori* [8, 36]. Также CPC оказывает фунгицидное действие, ингибирует рост спор (развитие вегетативной клетки из проросшей споры [8, 37]. Важным свойством CPC является способность воздействовать на микроорганизмы в составе биопленки благодаря высокой способности к проникновению внутрь различных субстратов биопленок [38]. Многочисленные исследования убедительно демонстрируют эффекты разрушения матрикса биопленки (гликокаликса) и гибели микроорганизмов [29–38].

На бактерии CPC действует как детергент, вызывая высвобождение цитоплазматического содержимого и гибель микроорганизмов. Антибактериальные свойства CPC продемонстрированы в различных рандомизированных клинических исследованиях, а его эффективность обобщена в нескольких систематических обзорах [29, 39].

Рис. 1. Просвечивающая (трансмиссионная) электронная микроскопия (ТЭМ) демонстрирует, что CPC нарушает целостность вирусной оболочки и морфологию вируса гриппа: а – необработанный вирус гриппа; б, с – вирус гриппа, обработанный 50 мкг/мл CPC в течение 5 мин. Шкала находится в нижнем левом углу на расстоянии 100 нм (а) или 50 нм (б, с) [8].



CPC также обладает противовирусным действием [8, 33, 40, 41]. Доказана эффективность CPC против респираторных вирусных патогенов. CPC обладает значительной активностью в отношении вирусов, находящихся в оболочке, таких как вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, полиовирус 1, коронавирус и др. [8, 17, 27]. Описано противовирусное действие CPC в отношении вирусов герпеса, вирусного гепатита и т.д. Потенциальная активность CPC против патогенов, не покрытых оболочкой, включая риновирус, бокавирус или аденовирус, остается неясной.

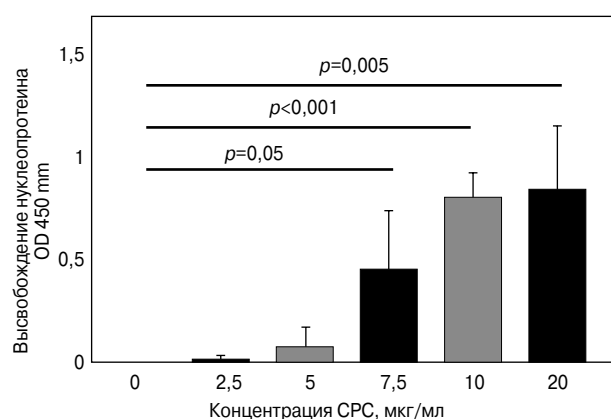
Большинство исследований, изучающих противовирусную активность CPC, сосредоточено на прямых взаимодействиях между CPC и вирусной частицей. Считается, что CPC ингибирует вирусы в оболочке в целом, разрушая вирусные мембраны [33]. Так, вирусы SARS-CoV-2 CPC уничтожает в течение десятков секунд в концентрации 1500–2100 мкМ [34, 42].

В исследовании D. Porkin и соавт. [8] описан механизм действия CPC против вируса гриппа, который включает быстрое разрушение вирусной оболочки. Воздействие вируса гриппа CPC в течение более 5 мин вызывало снижение жизнеспособности на $\geq 50\%$ у всех протестированных вирусных штаммов, за исключением H3N2, который достиг снижения на 50% после 10-минутного воздействия. Более того, продолжительное воздействие CPC в течение 90 мин привело к снижению титра гриппа на 90% (рис. 1, а). Показано, что воздействие CPC приводило к разрушению оболочки и грубому искажению ультраструктуры вируса (см. рис. 1). CPC вызывал разрушение оболочки или кавитацию вирусных единиц (стрелки на рис. 1, б, с). Наличие негативного окрашивания внутри вирионов указывает на повышенную проницаемость мембраны. Количественная оценка intactных и разрушенных вирусов после обработки показала, что 86% (172/200) вирусов разрушено или у них отсутствовала оболочка в образцах, обработанных CPC, в то время как только 4,5% (9/200) необработанных вирусных препаратов демонстрировало разрушенную или ненормальную морфологию.

Использование иммуноферментного анализа для мониторинга высвобождения нуклеопротеинов из вирусов в ответ на повышение концентрации CPC показало, что воздействие на вирус повышенных концентраций CPC (7,5, 10 и 20 мкг/мл) приводило к значительному повышению уровня вирусного нуклеопротеина в супернатанте среды (рис. 2). Эти результаты подтверждают, что CPC действует против вируса гриппа путем быстрого разрушения вирусной оболочки.

Изучая особенности действия CPC против различных штаммов вируса гриппа, D. Porkin и соавт. показали, что CPC проявляет прямую вирулицидную активность в отношении вирусов гриппа А и В, включая штаммы вируса, устойчивые к осельтамивиру. Грипп А требовал более высоких концентраций CPC для снижения титра на 50% (H1N1:

Рис. 2. Высвобождение нуклеопротеинов гриппа из вируса в ответ на повышение концентрации СРС [8].



12,5±5,6 мкг/мл, H3N2: 10±5,0 мкг/мл), тогда как грипп В оказался значительно более восприимчив к разрушающему воздействию СРС (5±1,9 мкг/мл, $p=0,001$). СРС разрушал частицы гриппа быстро, в течение нескольких минут после воздействия, аналогично воздействию СРС на другие патогены.

Чтобы оценить риск появления резистентных к СРС штаммов, вирус гриппа подвергали воздействию субингибирующих концентраций СРС и определяли ЕС50 после 10 пассажей воздействия лекарственного средства. Штаммы гриппа А (H1N1, H3N2) и гриппа В непрерывно выращивали в 3 субингибирующих концентрациях СРС: 0,2, 0,02 и 0,002 мкг/мл. Титр вируса определяли в конце каждого пассажа с помощью анализа гемагглютинации, чтобы обеспечить адекватную прививку для каждого последующего пассажа. Десять пассажей, с экспозицией 3–4 дня на пассаж, каждого штамма гриппа проводили для всех концентраций СРС. Затем ЕС50 определяли для каждого вируса при 10-м пассаже и сравнивали с исходным штаммом (базовый контроль). Никакого развития устойчивости к СРС (определяемого как более чем 2-кратное изменение ЕС50) не наблюдалось ни у одного штамма гриппа при любой тестируемой концентрации СРС, что согласуется с физико-химическим механизмом действия СРС.

Показано защитное действие СРС против гриппа на мышах. Мыши, получавшие препарат СРС (0,1% СРС внутривенно), демонстрировали значительно большую выживаемость по сравнению с контролем. При этом СРС повышал выживаемость животных как при профилактическом введении, так и при введении через 4 или 24 ч после заражения. В этом исследовании СРС активен в отношении чувствительных и устойчивых к осельтамивиру штаммов гриппа. Вирусная резистентность не наблюдалась после длительного воздействия в течение нескольких пассажей *in vitro* [43].

СРС снижал смертность рыбок данио от гриппозной инфекции [40]. При этом снижение смертности рыбок от гриппа коррелировало со снижением вирусной нагрузки. Поскольку на рыбках данио показано, что СРС обладает защитным действием против вируса гриппа в дозах, намного ниже его критической концентрации мицелл – СМС (≤ 10 мкм при СМС ~ 900 мкм), предположено, что существует и другой, не связанный с разрушением вирусов, противинфекционный механизм действия СРС. Обнаружено, что СРС нарушает взаимодействие между фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (PIP 2) и множеством PIP 2-связывающих белков и вирусом гриппа, что снижает вирулентность гриппа. Ранее сообщалось, что в низких микромолярных дозах, намного ниже СМС, СРС ингибировал сливание вирусной мембраны SARS-CoV-2 и Т-клеток почек человека HEK-293 [44]. Другое недавнее исследование показало, что

СРС в низких концентрациях ингибирует репликацию вируса простого герпеса в клетках человека посредством воздействия СРС на путь нуклеарного фактора каппа-би [45]. Следовательно, СРС является не просто вирулицидным агентом; при низких и субмикромолярных дозах СРС влияет на взаимодействие клетки-хозяина с вирусом.

Возможность использования СРС при гриппе и ОРВИ показана в клинике. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании продемонстрировали, что местный пероральный препарат СРС хорошо переносился и уменьшал тяжесть и продолжительность кашля и боли в горле у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей по сравнению с контрольной группой. В другом клиническом исследовании отмечено, что у группы пациентов, которые использовали 0,10% СРС в течение 75 дней в форме перорального спрея, отмечена более низкая частота вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Показано, что использование спрея, содержащего СРС, привело к улучшению состояния больных ОРВИ, при этом вирусы гриппа В, коронавируса или риновируса определялись только в группе плацебо [29].

Фиксированная комбинация СРС против вирусов гриппа

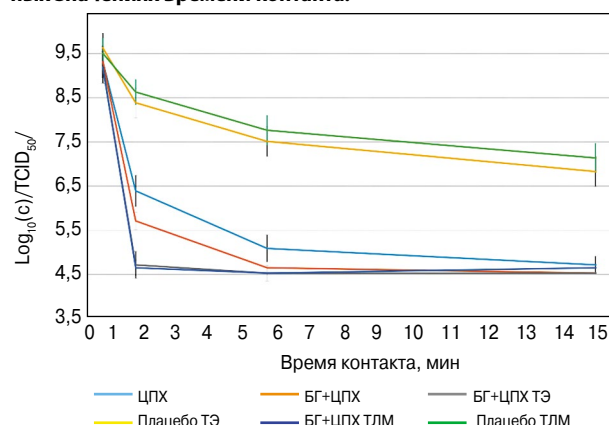
Лекарственные формы для местного купирования фарингита включают ополаскиватели для полости рта, спреи и таблетки (пастилки) для рассасывания. Известно, что таблетки для рассасывания имеют более высокую начальную концентрацию активного ингредиента во рту и горле и более медленное вымывание из ротовой полости, что обеспечивает более длительную экспозицию действующего вещества [27]. Соответственно, эффект от таблеток может длиться дольше. Использование препаратов в виде таблеток или пастилок для рассасывания в отличие от других форм выпуска позволяет действующему веществу эффективно воздействовать на всю поверхность слизистой оболочки ротоглотки, включая даже труднодоступные участки. При этом использование таблеток для рассасывания не требует умения задерживать дыхание и не вызывает сложности применения у детей. Длительное рассасывание таблетки приводит к активному слюноотделению и, как следствие, более длительному воздействию активных компонентов на слизистые оболочки, что благоприятно сказывается на эффективности действия препарата. При этом риск развития побочных эффектов или передозировки минимален [27, 34].

Препарат Септолете® Тотал – таблетки для рассасывания, содержащие в своем составе СРС и бензидамин (ВН). ВН – нестероидное противовоспалительное средство, обладающее противовоспалительным, обезболивающим и местноанестезирующим действием. При использовании Септолете® Тотал облегчается течение болевого синдрома воспалительных заболеваний полости рта и ЛОР-органов различной этиологии [46].

В исследовании А. Steyer и соавт. [34] изучено вирулицидное действие таблетки для рассасывания, содержащей фиксированную комбинацию ВН и СРС, на SARS-CoV-2. В лаборатории смоделированы условия, соответствующие применению таблетки для рассасывания. SARS-CoV-2 инкубировали с тремя разными концентрациями каждого из активных веществ таблетки для рассасывания с временем экспозиции 1, 5 и 15 мин. В культурах клеток определяли вирусные частицы и рассчитывали титр вируса соответственно. Продемонстрировано, что Септолете® Тотал вызывал снижение вирусного титра. После инкубационного периода вируса в суспензиях СРС в качестве свободного активного вещества и ВН/СРС в виде таблетки для рассасывания отмечено разрушение оболочки вируса. После инкубации с пастилкой ВН/СРС наблюдали дестабилизацию нуклеокапсида. При временном контакте всего 1 мин комбинация ВН/СРС снизила исходную концентрацию вируса более чем на 99,99%.

Важным и дополнительным открытием этого исследования стал вывод, что комбинация ВН/СРС (либо в качестве

Рис. 3. Экспозиция вируса гриппа А испытуемой субстанции в самой высокой концентрации (эквивалент раствора 1 таблетки для рассасывания в 4 мл суспензии) в трех различных значениях времени контакта.



Примечание. Здесь и на рис. 4: TCID₅₀/мл (median tissue culture infectious dose) – 50% доза, инфицирующая культуру ткани, ЦПХ – цетилпиридиния хлорид, БГ – бензидамина гидрохлорид, ТЭ – таблетки для рассасывания, эвкалипт, ТЛМ – таблетки для рассасывания, лимон, мед.

таблетки, либо свободных активных веществ) обладает большей вирулицидной активностью и более быстрым эффектом по сравнению с одним СРС. Авторы предположили, что ВН, т.е. дополнительный компонент, оказывает влияние на дестабилизацию и потерю вирулентности вирусных частиц SARS-CoV-2.

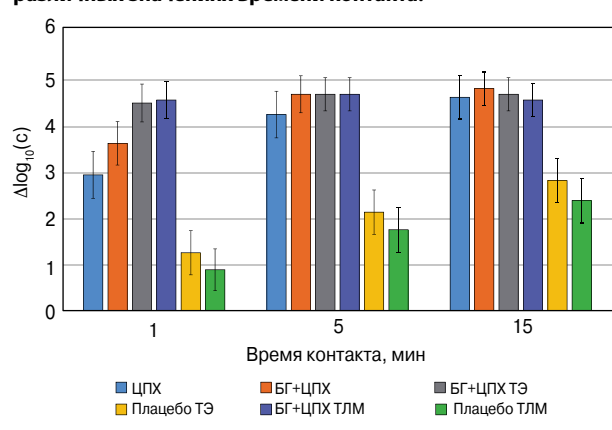
В новейшем словенском исследовании изучено вирулицидное действие таблеток для рассасывания с фиксированной комбинацией ВН/СРС (Септолете® Тотал) против вируса гриппа А в условиях *in vitro* в сравнении с действием отдельных активных веществ. Целью являлось также оценить потенциальное влияние ВН и вспомогательных веществ в таблетке для рассасывания на вирулицидную эффективность СРС. Условия тестирования и продолжительность экспозиции выбраны аналогично физико-химическим свойствам полости рта у человека с учетом таких факторов, как температура, состав (биологическая нагрузка), количество слюны, выделяющейся в процессе растворения таблетки для рассасывания, и динамика растворения таблеток (при различных сроках экспозиции) [47].

Исследование продемонстрировало, что СРС, комбинация ВН и СРС в виде свободных активных веществ, так же как и комбинация ВН/СРС в таблетках для рассасывания, обладают вирулицидным эффектом и могли бы действовать на слизистые оболочки рта и глотки, защищая от гриппа. Четкая тенденция к снижению концентрации вируса наблюдалась на протяжении всего 15-минутного времени контакта в суспензиях исследуемых веществ во всех концентрациях (кроме таблеток плацебо). Самый высокий вирулицидный эффект испытуемых субстанций, как ожидалось, наблюдался в суспензиях с высокой концентрацией, и было доказано, что концентрация вирусов гриппа уже через 5 мин снижается более чем в 10 тыс. раз (на 4 log₁₀(с) или 99,99% снижение). Таблетки для рассасывания с комбинацией ВН/СРС (со вкусом эвкалипта и со вкусом лимона и меда) снижали концентрацию вирусов гриппа на 99,99% уже через 1 мин (рис. 3, 4). Скорость вирулицидного действия снижалась с уменьшением концентрации. Таблетки со вкусом эвкалипта и со вкусом лимона и меда обладали сопоставимой эффективностью.

Заключение

Грипп продолжает оставаться значительной угрозой для здоровья и благополучия населения в сезоне 2022/2023 гг. ожидается увеличение числа заболевших по сравнению

Рис. 4. Сравнение снижения количества инфекционных вирусов в самой высокой концентрации (эквивалент раствора 1 таблетки для рассасывания в 4 мл суспензии) в трех различных значениях времени контакта.



с предыдущим годом. Одним из перспективных направлений профилактики и лечения гриппа является использование местных антисептиков. Поскольку рот и горло являются местом репликации вируса гриппа на ранних стадиях болезни, применение местных средств, которые могут повредить или разрушить липидную оболочку вируса, может потенциально снизить вирусную нагрузку в ротоглотке. СРС, относящийся к группе четвертичных аммониевых соединений, обладает эффективностью против респираторных вирусных патогенов, в том числе SARS-CoV-2, а также возбудителей гриппа А и В, включая штаммы вируса, устойчивые к осельтамивиру. Установлено, что СРС разрушает оболочку и нарушает ультраструктуру вируса гриппа. Применение СРС не вызывает развития устойчивости вируса к препарату. Использование СРС в низких концентрациях приводило к нарушению связывания вируса гриппа с клетками макроорганизма. СРС сохраняется в слизистой оболочке полости рта и в слюне в течение длительного периода времени после использования местно. Препарат Септолете® Тотал, таблетки для рассасывания, содержащие в своем составе СРС и ВН, продемонстрировал вирулицидную активность в отношении вируса гриппа А, более высокую, чем препарат, содержащий только СРС.

На основании имеющихся данных можно утверждать, что таблетки для рассасывания Септолете® Тотал обладают вирулицидной активностью против респираторных вирусов, включая вирусы SARS-CoV-2 и вирус гриппа А. Следовательно, таблетки Септолете® Тотал будут не только оказывать положительное влияние на симптомы болезни (боль, дискомфорт в горле), но и снижать риск заражения окружающих, а также повышать вероятность более легкого течения заболевания гриппом и предупреждать развитие осложнений.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

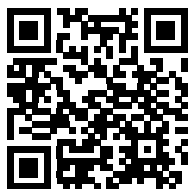
Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Беляков Н.А., Боева Е.В., Симаккина О.Е., и др. Пандемия COVID-19 и ее влияние на течение других инфекций на Северо-Западе России. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022;14(1):7-24 [Belyakov NA, Boeva EV, Simakina OE, et al. COVID-19 pandemic and its impact on other infections in Northwest Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2022;14(1):7-24 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2022-14-1-7-24
- Merced-Morales A, Daly P, Abd Elal AI, et al. Influenza Activity and Composition of the 2022-23 Influenza Vaccine – United States, 2021–22 Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(29):913-9. DOI:10.15585/mmwr.mm7129a1
- Осидак Л.В., Смородинцева Е.А., Афанасьева О.И., и др. Грипп на пороге. Осельтамивир при лечении детей в возрасте 1 года и старше. *Фарматека*. 2022;29(1):44-50 [Osidak LV, Smorodintseva EA, Afanasieva OI, et al. Influenza on the threshold. Oseltamivir in the treatment of children aged 1 year or older. *Farmateka*. 2022;29(1):44-50 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.1.44-50
- Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 24 неделю 2022 года (13.06.22–19.06.22). Режим доступа: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics. Ссылка активна на 01.09.2022 [Weekly national bulletin on influenza and SARS for the 24th week of 2022 (13.06.22–19.06.22). Available at: https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics. Accessed: 01.09.2022 (in Russian)].
- Грипп у взрослых: клинические рекомендации. М., 2021 [Gripp u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
- Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):1790. DOI:10.1093/cid/ciz044
- (WHO) WHO. Influenza (Seasonal) 2018. Available at: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Accessed: 01.09.2022.
- Popkin DL, Zilka S, Dimaano M, et al. Cetylpyridinium chloride (CPC) exhibits potent, rapid activity against influenza viruses in vitro and in vivo. *Pathog Immun*. 2017;2(2):253-69. DOI:10.20411/pai.v2i2.200
- Guamer J, Paddock CD, Shieh WJ, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis*. 2006;43:132-40.
- Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:384-9.
- Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: a review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11:372-93.
- Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, et al. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101:1738-47.
- Dawood FS, Kamimoto L, D'Mello TA, et al. Children with asthma hospitalized with seasonal or pandemic influenza, 2003–2009. *Pediatrics*. 2011;128:e27-32.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345-53.
- Thompson WW, Weintraub E, Dhankhar P, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respir Viruses*. 2009;3:37-49.
- Nair H, Abdullah Brooks W, Katz M, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;378:1917-3.
- Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*. 2007;25(27):S086-96. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.03.046
- Centers for Disease Control and Prevention Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. Accessed: 01.09.2022.
- Villani L, D'Ambrosio F, Ricciardi R, et al. Seasonal influenza in children: Costs for the health system and society in Europe. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;16(5):820-31. DOI:10.1111/irv.12991
- European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about seasonal influenza. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>. Accessed: 01.09.2022.
- Uyeki TM, Hui DS, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet*. 2022;400(10353):693-706. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00982-5
- Pan M, Gao R, Lv Q, et al. Human infection with a novel, highly pathogenic avian influenza A (H5N6) virus: Virological and clinical findings. *J Infect*. 2016;72:52-9. DOI:10.1016/j.jinf.2015.06.009
- Zhu W, Li X, Dong J, et al. Epidemiologic, clinical, and genetic characteristics of human infections with influenza A(H5N6) viruses, China. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(7):1332-44. DOI:10.3201/eid2807.212482
- Lu PJ, Santibanez TA, Williams WW, et al. Surveillance of influenza vaccination coverage—United States, 2007–08 through 2011–12 influenza seasons. *MMWR Surveill Summ*. 2013;62(4):1-28.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(5):1-54. DOI:10.15585/mmwr.mm6505a1
- Lakdawala SS, Jayaraman A, Halpin RA, et al. The soft palate is an important site of adaptation for transmissible influenza viruses. *Nature*. 2015;526:122-5. DOI:10.1038/nature15379
- Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., Топоркова Л.А. Эффективность топических препаратов в лечении больных острыми воспалительными заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(6):112-7 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Toporkova LA. Efficacy of topical drugs in the treatment of patients with acute inflammatory diseases of the pharynx. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(6):112-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20198406112
- Morokutti-Kurz M, Graf C, Prieschl-Grassauer E. Amylmetacresol/2,4-dichlorobenzyl alcohol, hexylresorcinol, or carrageenan lozenges as active treatments for sore throat. *Int J Gen Med*. 2017;10:53-60.
- Mukherjee PK, Esper F, Buchheit K, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):74. DOI:10.1186/s12879-016-2177-8
- Eduardo FP, Corrêa L, Heller D, et al. Salivary SARS-CoV-2 load reduction with mouthwash use: A randomized pilot clinical trial. *Heliyon*. 2021;7(6):e07346. DOI:10.1016/j.heliyon.2021.e07346
- Seneviratne C, Balan P, Kwan KK, Udawatte NS. Efficacy of commercial mouth-rinses on SARS-CoV-2 viral load in saliva: randomized control trial in Singapore Chaminda. *Infection*. 2020;1-7. DOI:10.1007/s15010-020-01563-9
- Carrouel F, Gonçalves LS, Conte MP, et al. J Antiviral Activity of Reagents in Mouth Rinses against SARS-CoV-2. *Dent Res*. 2021;100(2):124-32. DOI:10.1177/0022034520967933
- Baker N, Williams AJ, Tropsha A, Ekins S. Repurposing Quaternary Ammonium Compounds as Potential Treatments for COVID-19. *Pharm Res*. 2020;37(6):104. DOI:10.1007/s11095-020-02842-8
- Steyer A, Marušić M, Kolenc M, Triglav T. A Throat Lozenge with Fixed Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzydamine Hydrochloride Has Direct Virucidal Effect on SARS-CoV-2. *COVID*. 2021;1(2):435-46.
- Association BIBC. Toxicity Profile for Cetylpyridinium chloride. 2005. Available at: <http://www.bibra-information.co.uk/downloads/toxicity-profile-for-cetylpyridinium-chloride-2005/>. Accessed: 01.09.2022.
- Pitten FA, Kramer A. Efficacy of cetylpyridinium chloride used as oropharyngeal antiseptic. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(7):S88-95. DOI:10.1055/s-0031-1300084
- Russell AD. Bacterial spores and chemical sporicidal agents. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:99-119.
- Mao X, Auer DL, Buchalla W, et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(8):e00576-20. DOI:10.1128/AAC.00576-20
- Serrano J, Escibano M, Roldan S, et al. Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2015;42(Suppl. 16):S106-38. DOI:10.1111/jcpe.12331
- Raut P, Weller SR, Obeng B, et al. Hess Cetylpyridinium chloride (CPC) reduces zebrafish mortality from influenza infection: Super-resolution microscopy reveals CPC interference with multiple protein interactions with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in immune function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;440:115913. DOI:10.1016/j.taap.2022.115913
- Seo HW, Seo JP, Cho Y, et al. Cetylpyridinium chloride interaction with the hepatitis B virus core protein inhibits capsid assembly. *Virus Res*. 2019;263:102-11.
- Koch-Heier J, Hoffmann H, Schindler M, et al. Inactivation of SARS-CoV-2 through Treatment with the Mouth Rinsing Solutions ViruProX® and BacterX® Pro. *Microorganisms*. 2021;9(3):521.
- Gilbert P, Moore LE. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet. *J Appl Microbiol*. 2005;99(4):703-15. DOI:10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x
- Muñoz-Basagoiti J, Perez-Zsolt D, León R, et al. Mouthwashes with CPC reduce the infectivity of SARS-CoV-2 variants in vitro. *J Dent Res*. 2021;100(11):1265-72. DOI:10.1177/00220345211029269
- Alvarez DM, Duarte LF, Corrales N, et al. Cetylpyridinium chloride blocks herpes simplex virus replication in gingival fibroblasts. *Antivir Res*. 2020;179:104818.
- Славский А.Н., Мейтель И.Ю. Боль в горле: обоснование оптимального выбора препарата. *Медицинский совет*. 2016;18:128-32 [Slavsky AN, Meytel IY. Sore throat: justification of the optimal drug selection. *Meditsinskiy sovet*. 2016;18:128-32 (in Russian)].
- Steyer A, Mikuletić T, Cerar Kišek T, Triglav T. Virucidal Efficacy of Lozenges with a Fixed-dose Combination of Cetylpyridinium Chloride and Benzydamine Hydrochloride Against Influenza A Virus. *Med Razgl*. 2022;61(1):121-30.

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Возможности широкодетекторной МСКТ в оценке инвазии структур средостения при гигантских новообразованиях органов грудной клетки

И.М. Королева^{✉1}, В.Д. Паршин¹, Э.З. Мухаматуллина², М.А. Мищенко³

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

²RP Canon Medical Systems, Москва, Россия;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр»» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Несмотря на постоянное повышение уровня оснащения лечебных учреждений современной высокотехнологичной аппаратурой (компьютерные томографы, магнитно-резонансные томографы, эндоскопы и др.), в последнее десятилетие наметилась отчетливая тенденция к увеличению числа пациентов с опухолями внутригрудной локализации, в том числе гигантских размеров. Гигантскими опухолями грудной клетки онкологи считают новообразования, занимающие более 1/2 гемиторакса или одномоментно распространяющиеся в переднее и заднее средостение. По мнению ведущих онкологов, к гигантским следует относить опухоли грудной клетки, диаметр которых равен или превышает 20 см, различной исходной локализации, более чем 80% из них имеет различную гистологическую принадлежность. Отсутствует единство взглядов ведущих специалистов-онкологов и торакальных хирургов на вопросы классификации гигантских внутригрудных образований, диагностики, определения их исходной локализации и, соответственно, определения возможности их хирургического лечения и выбора оптимального доступа. Нередко вопросы, касающиеся исходной локализации, гистологической принадлежности, а также инвазии окружающих структур решаются в процессе хирургического вмешательства. В отечественной научной литературе, к сожалению, мало информации о высокотехнологичной диагностике данной группы новообразований, тогда как злокачественные образования встречаются в 2 раза чаще, чем доброкачественные. Учитывая превалирование злокачественных новообразований в категории гигантских опухолей внутригрудной локализации, весьма актуальным вопросом диагностики является выявление инвазии структур средостения, что в значительной степени определяет как целесообразность хирургического вмешательства, так и возможные его варианты.

Ключевые слова: гигантские опухоли грудной клетки, широкодетекторная мультиспиральная компьютерная томография, диагностика, инвазия, хирургическое лечение

Для цитирования: Королева И.М., Паршин В.Д., Мухаматуллина Э.З., Мищенко М.А. Возможности широкодетекторной МСКТ в оценке инвазии структур средостения при гигантских новообразованиях органов грудной клетки. Consilium Medicum. 2022;24(9):595–601. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201936

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

The possibilities of wide-range MSCT in assessing the invasion of mediastinal structures in giant neoplasms of the thoracic organs

Irina M. Koroleva^{✉1}, Vladimir D. Parshin¹, Elvira Z. Mukhamatullina², Maria A. Mishchenko³

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

²RP Canon Medical Systems, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center", Moscow, Russia

Abstract

Despite the constant increase in the level of equipment of medical institutions with modern high-tech equipment (CT, MRI, endoscopes, etc.), in the last decade there has been a clear trend towards an increase in the number of patients with tumors of intra-thoracic localization, including giant sizes. Oncologists consider neoplasms that occupy more than half of the hemithorax or simultaneously spread to the anterior and posterior mediastinum to be giant tumors of the chest. According to leading oncologists, giant tumors should include chest tumors whose diameter is equal to or exceeds 20 cm, have different initial localization, more than 80% of cases have different histological affiliation. There is no unity of views of leading oncologists and thoracic surgeons on the classification of giant intra-thoracic formations, diagnosis, determination of their initial localization and, accordingly, determination of the possibility of their surgical treatment and selection of optimal access. It is not uncommon when issues related to the initial localization, histological affiliation, as well as invasion of surrounding structures are resolved during surgical intervention. Unfortunately, there is little information in the Russian scientific literature about the high-tech diagnosis of this group of neoplasms, then malignant formations are twice as common as benign ones. Given the prevalence of malignant neoplasms in the category of giant tumors of intra-thoracic localization, a very relevant diagnostic issue is the identification of invasion of mediastinal structures, which largely determines both the feasibility of surgical intervention and its possible variants.

Keywords: giant chest tumors, wide-detection multislice computed tomography, diagnosis, invasion, surgical treatment

For citation: Koroleva IM, Parshin VD, Mukhamatullina EZ, Mishchenko MA. The possibilities of wide-range MSCT in assessing the invasion of mediastinal structures in giant neoplasms of the thoracic organs. Consilium Medicum. 2022;24(9):595–601. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201936

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Королева Ирина Михайловна** – д-р мед. наук, проф., врач-рентгенолог отд-ния лучевой диагностики Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: mmact01@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5244-6651

[✉]**Irina M. Koroleva** – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail mmact01@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5244-6651

Введение

Целью настоящей статьи является освещение возможностей широкодетекторной компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием в оценке инвазии структур средостения, а именно крупных сосудов, плевры, перикарда, при гигантских новообразованиях органов грудной клетки.

Материалы и методы

Обследованы 17 пациентов с гигантскими образованиями грудной клетки различной локализации и тканевой принадлежности (опухоли легкого, диафрагмы, невриномы, тимомы, саркомы), поступивших в торакальное отделение Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Обследование проводили на широкодетекторном (640 срезов) мультиспиральном компьютерном томографе Aquilion One, с толщиной среза 0,5 мм, 100кV и автоматическим распределением mAs для снижения лучевой нагрузки и повышения контрастности изображения, с проведением методики внутривенного контрастирования (60–80 мл неионного контрастного препарата), со скоростью 4 мл/с. С целью использования программы субтракции легких нативное и контрастное исследование проводили по одинаковым координатам (начало и окончание сканирования), чтобы после этого сделать субтракцию одного изображения из другого и в результате получить йодные карты. В настоящее время широкодетекторная мультиспиральная КТ (МСКТ) с внутривенным контрастированием является наиболее быстрым, эффективным и наиболее достоверным методом выявления внутригрудных образований, опухолевой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и, в частности, оценки опухолевой инвазии структур легких и средостения, обладая массой преимуществ среди других диагностических методов (рис. 1).

Преимущества широкодетекторной МСКТ:

- Объемный сбор данных.
- Высокая скорость получения изображения.
- Применение современных неионных контрастных средств.
- Использование низкодозных протоколов.
- Уменьшение артефактов от пульсации сосудов и от движения.
- Стандартные и уникальные методы обработки изображений при МСКТ:
 - использование шкалы интенсивности;
 - подавление шумов;
 - фильтрация изображений;
 - статистические измерения;
 - MPR и 3D-изображения;
 - применение автоматической субтракции легких (Lung Subtraction) с последующим построением йодных карт;
 - обнаружение (Visia Lung CAD) и анализ (Lung Nodule Analysis) узелковых (солидных) изменений;
 - КТ анализ плотности легких (Lung Density Analysis).

В комплекс диагностики внутригрудных гигантских образований входили и другие методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), трахеобронхоскопия, а в

Рис. 1. Мультиспиральный широкодетекторный компьютерный томограф Aquilion One. Процесс проведения внутривенного контрастирования.



некоторых случаях и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), совмещенная с КТ (рис. 2, a–c).

МРТ может быть альтернативным методом МСКТ в случае непереносимости контрастного препарата с содержанием йода. Метод весьма эффективен в выявлении и оценке внутригрудного новообразования, медиастинальной лимфаденопатии, оценке магистральных сосудов и перикарда. Эндоскопическое исследование может быть более информативно в выявлении прорастания стенки трахеи и бронхов, оценке трахеобронхиальной обструкции, конечно же, возможности взятия тканей для цито- и гистологической верификации. ПЭТ/КТ не является методом ранней диагностики и применяется для оценки распространенности опухолевого процесса, выявления отдаленных

Паршин Владимир Дмитриевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., торакальный хирург ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vdparshin@yandex.ru

Мухаматуллина Эльвира Зилауровна – рук. отд. применения медицинского оборудования компании «RP Canon Medical Systems». E-mail: elvira.mukhamatullina@rp.medical.canon; ORCID: 0000-0002-2770-2200

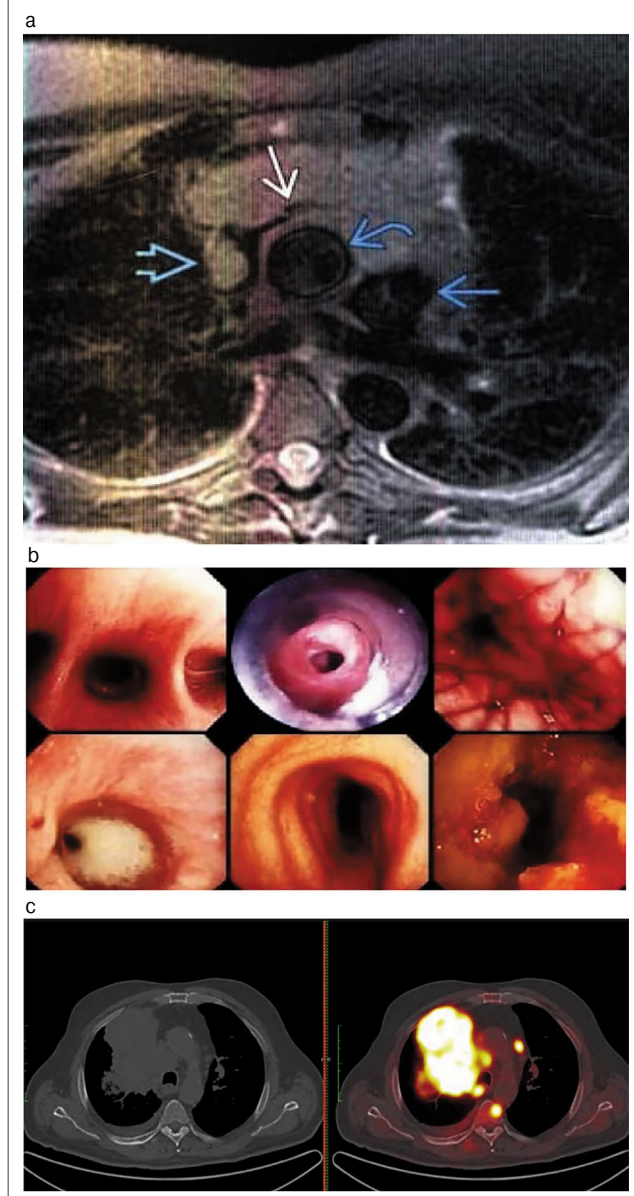
Мищенко Мария Александровна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог ФГАУ НМИЦ ЛРЦ. E-mail: medic_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0181-3356

Vladimir D. Parshin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vdparshin@yandex.ru

Elvira Z. Mukhamatullina – Department Head, RP Canon Medical Systems. E-mail: elvira.mukhamatullina@rp.medical.canon; ORCID: 0000-0002-2770-2200

Maria A. Mishchenko – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center “Treatment and Rehabilitation Center”. E-mail: medic_maria@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0181-3356

Рис. 2. Комплекс методов диагностики: а – МРТ; б – эндоскопия; с – ПЭТ/КТ.



и местных метастазов, так как позволяет определить зоны патологического метаболизма. Наиболее рациональным и эффективным применением ПЭТ/КТ являются оценка эффективности лечения опухолевого процесса (полихимиотерапия, лучевая терапия) и диагностика рецидивов.

Результаты

По объективным критериям термин «внутригрудные гигантские опухоли» является собирательным понятием, объединяющим в группу новообразования различной гистологической принадлежности, объединенных одной анатомической областью, и диаметром, равным или превышающим 20 см [1], что приводит к сходному клиническому проявлению (рис. 3) [2]. Именно поэтому не существует в общепринятом понимании классификации гигантских новообразований грудной клетки. Практикующими хирургами-онкологами ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» определены размеры и распространенность внутригрудных гигантских образований [3].

Клинические симптомы:

- одышка;
- акроцианоз, одутловатость, проявления медиастинального компрессионного синдрома (чаще сдавление верхней полой вены);

- расширение вен грудной стенки и шеи;
- нарушения сердечного ритма (тахикардия, приступы стенокардии);
- деформация грудной клетки;
- синдром Горнера, парез гортани и диафрагмы;
- боли в грудной клетке;
- дисфагия.

Весьма важным моментом является определение резектабельности гигантского внутригрудного новообразования на дооперационном этапе, так как существуют объективные противопоказания для проведения хирургического вмешательства, такие как метастатическая диссеминация процесса в организме и прорастание первичной опухоли в трахею, пищевод, магистральные сосуды, перикард (рис. 4) [4, 5]. Исключением являются ситуации при наличии жизнеугрожающих осложнений опухоли, таких как кровотечение, распад легкого, когда пациентов оперируют в паллиативном варианте.

Противопоказания к операции:

- морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, аксиллярные, надключичные) или внутренних органах и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.);
- обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха, верхнюю полую вену с образованием внутрипросветного опухолевого тромба, особенно в ее интраперикардальном фрагменте;
- вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий;
- опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

Широкодетекторная МСКТ с внутривенным контрастированием в отличие от классической рентгенографии позволяет выявить прямые признаки опухолевой инвазии при внутригрудных новообразованиях (рис. 5).

Признаки опухолевой инвазии:

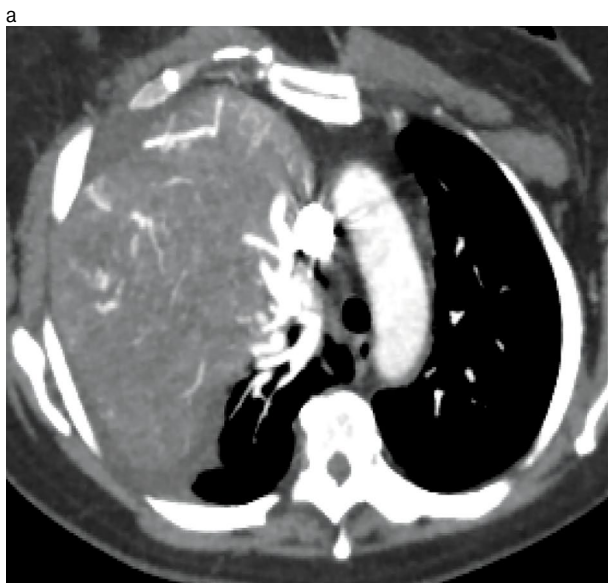
- Рентгенологические признаки: прилегание опухолевого узла к срединной тени на большом протяжении, тупые углы между опухолью и средостением, расположение центра реконструируемого патологического образования в средостении, ограниченное смещение или полная неподвижность опухолевого узла при дыхании, смещение каких-либо анатомических структур средостения (трахеи, главных бронхов, пищевода) в контралатеральную сторону.
- Прямые КТ-симптомы: сдавление; циркулярный рост опухоли; стенозирование просвета сосуда; полный блок сосудов; нечеткий контур стенки сосуда; дефект наполнения в просвете сосуда, являющийся продолжением опухоли.
- Низкоспецифичные признаки: тесное прилегание опухоли к стенке сосуда, контакт опухоли с сосудом на протяжении, превышающем 90° ее окружности (угол Пикуса), соприкосновение опухолевого узла со стенкой сосуда на протяжении более 3 см.
- Инвазия плевры – соприкосновение опухолевого узла с медиастинальной плеврой на протяжении более 3 см; утолщение плевры в этом месте и втянутость в опухолевый узел (синдром «умбиликации»); отсутствие полоски жировой ткани, разделяющей опухоль и средостенные структуры.

Однако необходимо понимать, что достоверное определение опухолевой инвазии возможно только интраоперационно [5].

Клиническое наблюдение

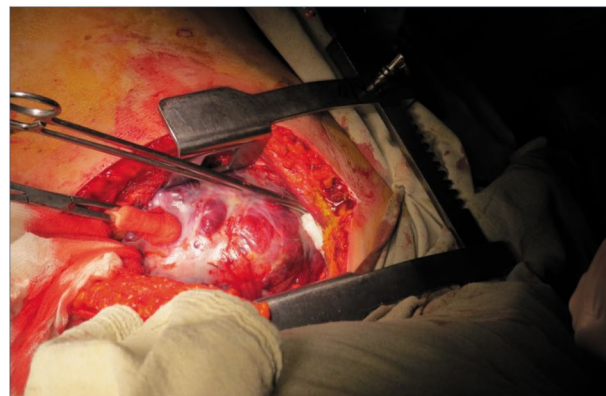
Пациентка Ч., 64 года. Диагноз: гигантская невринома правого гемиторакса, осложненная компрессионным

Рис. 3. МСКТ. Гигантское образование правого гемиторакса с дислокацией органов средостения в левую плевральную полость: а – аксиальная проекция; б – 3D-реконструкция.



синдромом, дислокацией сердца в левую плевральную полость; правосторонний гидроторакс; синдром верхней полой вены; легочная гипертензия; хроническая сердечно-легочная недостаточность. Жалобы на одышку при средней физической нагрузке, отеки нижних конечностей, невозможность спать на спине в горизонтальном положении, снижение массы тела. Анамнез: считает себя больной с 46 лет, когда при проведении рентгенографии выявлено новообразование нижней доли правого легкого малых размеров. Наблюдалась у онколога по месту жительства. В настоящее время стала отмечать появление одышки при средней физической нагрузке, отеки нижних конечностей. По данным МСКТ выявлено гигантское образование правого гемиторакса с дислокацией органов средостения в левую плевральную полость. При контрастировании визуализировались компримированные легочные сосуды. Наиболее показательно это видно при построении 3D-изображения (см. рис. 3, а, б). В отделении торакальной хирургии УКБ №1 проведена операция: переднебоковая торакото-

Рис. 4. Фото. Операция: переднебоковая торакотомия по четвертому межреберью с пересечением выше- и нижележащих ребер. Опухоль вывихнута в рану, удалена. Масса опухолевого узла 2500 г.



мия по четвертому межреберью с пересечением выше- и нижележащих ребер. Опухоль вывихнута в рану, удалена. Масса опухолевого узла – 2500 г. Гистологическое исследование: невринома (см. рис. 4).

Важным этапом в ведении прооперированного пациента является динамическое наблюдение, в том числе и рентгенологическое. Данной пациентке проведено повторное КТ-исследование, при котором выявлено, что правое легкое расправлено, ограниченный пневмоторакс справа, в правой плевральной полости установлен дренаж, фиброзные изменения легочной ткани, нормальное положение органов средостения (см. рис. 5, а–е).

Клиническое наблюдение

Пациент Ш., 45 лет. Диагноз: саркома левого гемиторакса 4T2bNxM1. Солитарный метастаз саркомы в правую долю печени. Жалобы на одышку при средней физической нагрузке. Анамнез: постепенно нарастающая одышка, кашель с отхождением умеренного количества мокроты. При МСКТ выявлены левосторонний гидроторакс, опухоль левого гемиторакса, единичный очаг правого легкого (рис. 6). Поступила в отделение торакальной хирургии УКБ №1 для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

После дообследования проведена операция: торакотомия слева, удаление опухоли левого гемиторакса. Отмечалось гладкое течение послеоперационного периода, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение

Пациент Л., 76 лет. Диагноз: рецидив новообразования (невринома) заднего средостения, осложненная компрессией правого легкого, сердца, магистральных сосудов, трахеи, пищевода. Жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, выраженную одышку в положении лежа,

Рис. 5. МСКТ пациента после операции: *a* – аксиальная проекция; *b, d, e* – мультипланарная реконструкция; *c* – ограниченный пневмоторакс справа, в правой плевральной полости установлен дренаж, фиброзные изменения легочной ткани, нормальное положение органов средостения.

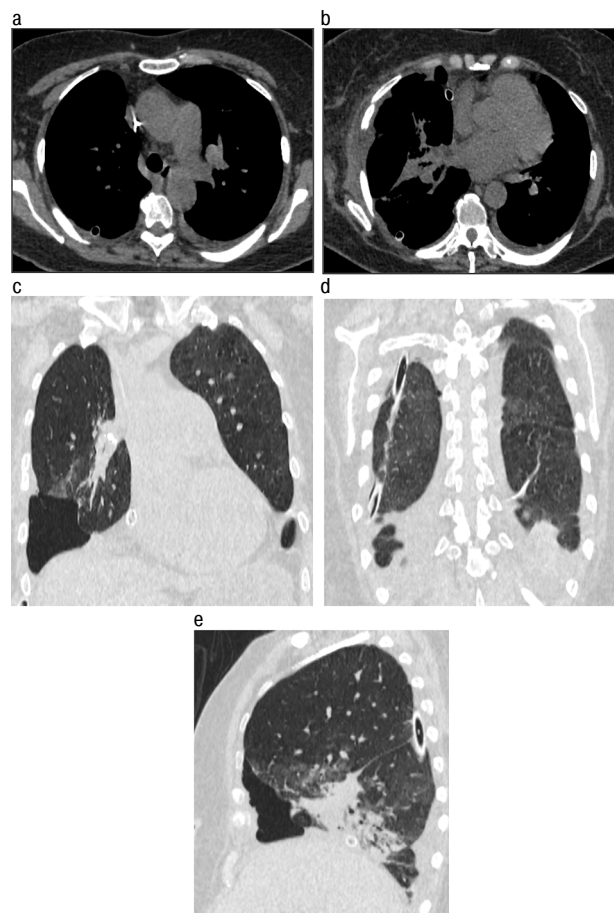
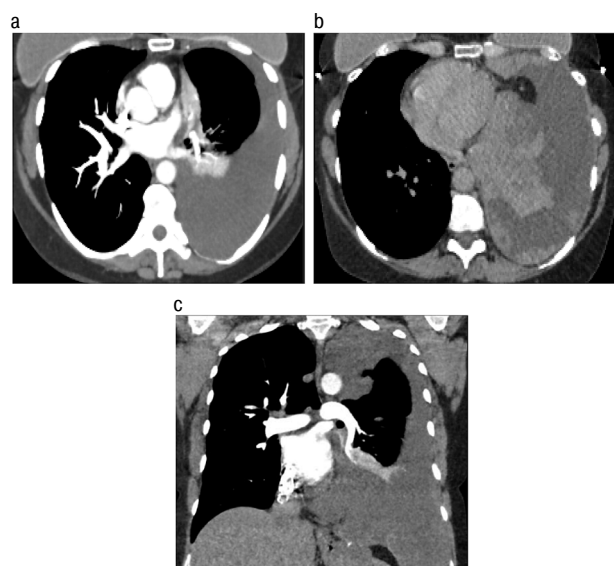


Рис. 6. *a, b* – МСКТ в аксиальной проекции; *c* – МПР.



на дискомфорт и чувство тяжести в грудной клетке. Анамнез: в 2010 г. выполнена экстирпация невриномы заднего средостения. При динамическом наблюдении данных в пользу рецидива заболевания не отмечено. В середине 2017 г. у пациента появилась одышка, усиливающаяся в положении лежа. При МСКТ выявлено образование задне-

Рис. 7. *a, b* – аксиальная проекция: визуализируется образование в заднем средостении, смещающее трахею, легочные сосуды, массив сердца кпереди; *c, d* – МПР: при контрастировании признаков инвазии структур средостения не выявлено.

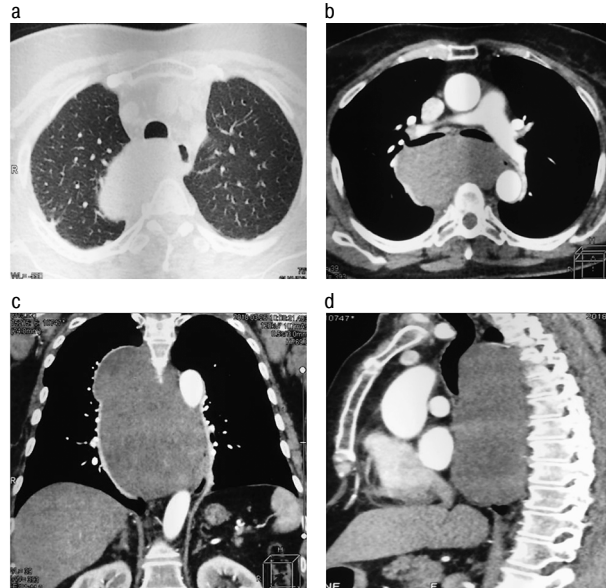
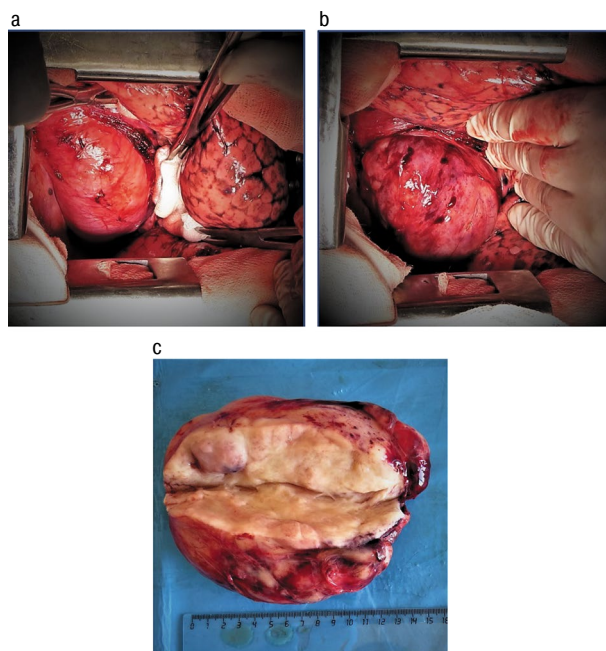


Рис. 8. *a, b* – ход операции; *c* – опухоль (невринома).



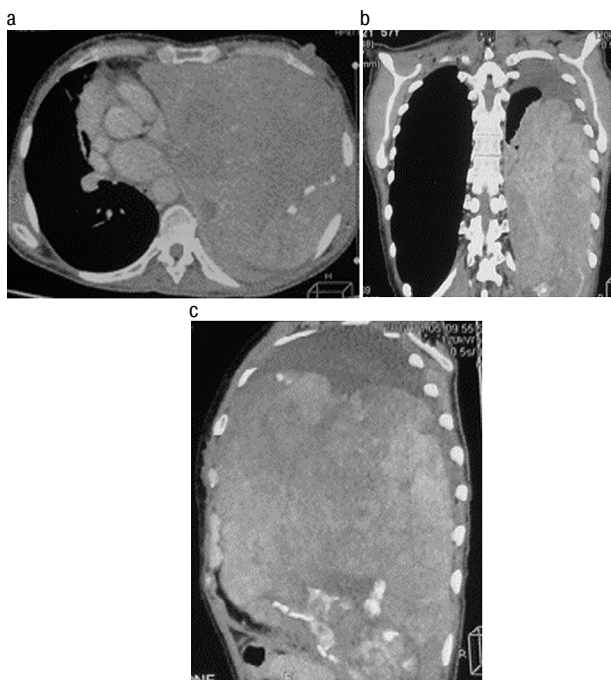
го средостения больших размеров, смещающее структуры средостения кпереди. При контрастировании признаков инвазии легочных сосудов, аорты и перикарда не выявлено (рис. 7, *a-d*).

С учетом данных КТ-исследования с контрастированием определен вариант оперативного вмешательства: торактомия справа, удаление опухоли заднего средостения (рис. 8, *a-c*).

Клиническое наблюдение

Пациент М., 77 лет. Диагноз: гигантское новообразование левого гемиторакса. Жалобы на чувство тяжести в левой половине грудной клетки, одышку при незначительной физической нагрузке, сухой кашель, потерю массы тела за последний год на 6 кг. Анамнез: со слов пациента известно,

Рис. 9. МСКТ: а – аксиальная проекция; б, с – МПР во фронтальной и сагиттальной проекциях. Визуализируется гигантское образование левого гемиторакса неоднородной структуры, неравномерно накапливающее контрастное вещество.

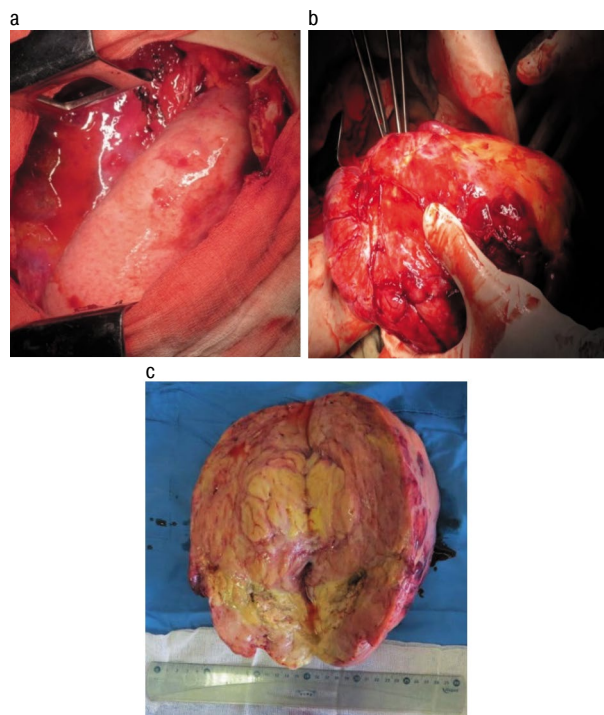


что в 1999 г. впервые при рентгенографии выявлено образование нижней доли левого легкого (данные обследования отсутствовали, характер и исходная локализация образования неизвестны). По этому поводу пациент регулярно не обследовался и у врача не наблюдался. В 2014 г. стала нарастать одышка. Поступил в отделение торакальной хирургии УКБ №1 для дообследования и оперативного лечения. При проведении МСКТ с контрастированием выявлено гигантское образование левого гемиторакса с гетерогенной структурой, неравномерно накапливающее контрастное вещество. Опухоль смещала вправо средостение, которое компримировало легочные сосуды без признаков инвазии. Перикард также интактен (рис. 9, а–с).

Опираясь на данные обследования, преимущественно на результаты МСКТ, при котором не выявлено признаков опухолевой инвазии структур средостения, решено провести торакотомию слева. Однако установить исходную локализацию опухоли в силу ее огромных размеров не представилось возможным. Проведена операция по удалению гигантской опухоли диафрагмы (рис. 10, а–с) с краевой резекцией верхней доли левого легкого. При гистологическом исследовании: нейрофиброма.

Развитие научно-технического прогресса и появление новейшего компьютерного оборудования, внедрение современных диагностических и хирургических кардиоторакальных технологий, несомненно, способствуют улучшению результатов лечения больных с гигантскими новообразованиями внутригрудной локализации. Однако проблема еще далека от радикального решения. В определенном проценте случаев истинный характер внутригрудного новообразования устанавливают только в процессе хирургического вмешательства. Применение МСКТ с внутривенным контрастированием у пациентов с гигантскими образованиями в грудной клетке позволяет определить максимально важную информацию для оценки резектабельности образований: инвазию магистральных сосудов, плевры, перикарда – а современные хирургические кардиоторакальные технологии позволяют радикально оперировать гигантские новообразования грудной клетки.

Рис. 10. а – фото операции; б, с – опухолевый узел.



Широкодетекторная МСКТ с большим выбором диагностических опций является наилучшим стандартом диагностики новообразований органов грудной клетки, значительно расширяя объем получаемой информации. Метод позволяет выявить гигантскую опухоль, максимально точно определить ее локализацию и взаимоотношение с окружающими структурами, выявить вторичные изменения в лимфоузлах средостения и легочной паренхиме с наибольшим диагностическим эффектом на фоне введения контрастного препарата. Возможность охвата 16 см за один оборот рентгеновской трубки позволяет проводить исследование в объемном режиме сканирования без движения стола, тем самым минимизируются артефакты от движения, пульсации сосудов и достигается более однородное контрастирование. Субтракционная КТ – это метод, в котором используется программная коррекция движения между неконтрастной и усиленной КТ для получения распределения йода в легочной паренхиме. Данная методика внедрена в клиническую практику нашего отделения для оценки перфузии легких при КТ-ангиографии у больных с подозрением на острую (опухолевую) и хроническую ТЭЛА при приемлемой дозе облучения. Применение программы субтракции легких (Lung subtraction) позволяет получать диагностические карты кровотока для рутинных исследований КТ-ангиографии легких. Эти карты кровотока очень полезны для оценки степени дефицита перфузии при очевидной ТЭЛА, но, что еще более важно, способны показать дефекты перфузии, вызванные небольшими или скрытыми легочными эмболами, без видимых изменений пневматизации легочной ткани по типу «мозаичной перфузии» или наличия инфаркта легкого.

Заключение

Нет однозначных признаков инвазии, в части случаев истинный характер поражения устанавливают только в процессе хирургического вмешательства. При гигантских опухолях внутригрудной локализации основным методом оценки резектабельности новообразования является широкодетекторная МСКТ с внутривенным контрастированием.

Прямые КТ-симптомы: сдавление сосуда; циркулярный рост опухоли; стенозирование просвета сосуда; полный

блок сосудов; нечеткий контур стенки сосуда; дефект наполнения в просвете сосуда, являющийся продолжением опухоли (опухолевый тромб). Низкоспецифичные признаки: тесное прилегание опухоли к стенке сосуда, контакт опухоли с сосудом на протяжении, превышающем 90° ее окружности (угол Пикуса), соприкосновение опухолевого узла со стенкой сосуда на протяжении более 3 см. Инвазия плевры: соприкосновение опухолевого узла с листком плевры на протяжении более 3 см, утолщение плевры в этом месте и втянутость в опухолевый узел (синдром «умбиликации»), отсутствие полосы жировой ткани, разделяющей опухоль и средостенные структуры.

Удаление гигантских внутригрудных опухолей с применением современных кардиоторакальных хирургических технологий является методом выбора при лечении. Роль МСКТ с внутривенным контрастированием в оценке инвазии структур средостения при опухолях грудной клетки является приоритетной.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Аблицов Ю.А., Аблицов А.Ю., Василяшко В.И., Орлов С.С. Хирургическое лечение гигантских опухолей грудной клетки. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2008;3(2):126-8 [Ablitsov YuA, Ablitsov AY, Vasilenko VI, Orlov SS. Surgical treatment of giant chest tumors. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after NI Pirogov*. 2008;3(2):126-8 (in Russian)].
2. Чикинев Ю.В., Дробязгин Е.А., Чагин Г.Н., Кутепов А.В. Клиническое наблюдение лечения пациента с гигантской опухолью переднего средостения. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2013;4(4):493-7 [Chikinev YuV, Drobiazgin EA, Chagin GN, Kutepov AV. Clinical observation of the treatment of a patient with a giant tumor of the anterior mediastinum. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2013;4(4):493-7 (in Russian)].
3. Гагва Р., Кучава В., Гзиришвили Л., Ломидзе З. Диагностика и результаты хирургического лечения редких гигантских опухолей внутригрудной локализации. *Хирургия им. Н.И. Пирогова*. 2005;2:21-5 [Gagua R, Kuchava V, Gzirishvili L, Lomidze Z. Diagnosis and results of surgical treatment of rare giant tumors of intra-thoracic localization. *Surgery named after NI Pirogov*. 2005;2:21-5 (in Russian)].
4. Амиралиев А.М., Багрова С.Г., Болотина Л.В., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого 2020 [Amiraliev AM, Bagrova SG, Bolotina LV, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lung cancer patients 2020 (in Russian)].
5. Лучевая диагностика. Оценка распространенности рака легкого. Режим доступа: <http://medbe.ru/materials/rak-lyegkikh/luchevaya-diagnostika-otsenka-rasprostranennosti-raka-legkogo/> Ссылка активна на 23.09.2022 [Radiation diagnostics. Estimating the prevalence of lung cancer. Available at: <http://medbe.ru/materials/rak-lyegkikh/luchevaya-diagnostika-otsenka-rasprostranennosti-raka-legkogo/>. Accessed: 23.09.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022

Эффективность использования сверхэластичных нитиноловых стапедиальных протезов в сравнении с титановыми при хирургическом лечении пациентов с отосклерозом

Х.М. Диаб^{1,2}, Н.А. Дайхес^{1,2}, О.А. Пашинина¹, С.В. Коханюк^{✉1}, А.В. Смирнова¹, А.Г. Зухба¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия;

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

Аннотация

В статье представлены результаты сравнительной оценки хирургического лечения пациентов, страдающих кондуктивной и смешанной тугоухостью, при различных клинических формах отосклероза с применением титановых и нитиноловых стапедиальных протезов.

Материалы и методы. В отделе хирургического лечения заболеваний уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО с 2017 по 2020 г. проводилось сравнение функциональных результатов стапедопластики с применением титановых и нитиноловых протезов в ближайшем (до 3 мес) и отдаленном (более 6 мес) послеоперационном периоде. В группы сравнения вошли 50 пациентов, которые разделены на две равнозначные по всем основным показателям группы и различаются между собой исключительно по виду используемого протеза (SE NiTiNOL/PTFE и Ti/PTFE). В послеоперационном периоде (усредненный период наблюдения составил 3 года) оценивали значения костно-воздушного интервала (КВИ) у оперированных пациентов; также проводилось клиническое и экспериментальное сравнение данных компьютерной томографии, полученных при установке титановых и нитиноловых протезов.

Результаты. Функциональные результаты оценивались в ближайшие (1–3 мес) и отдаленные (6 мес – 3 года) сроки после хирургического вмешательства. Средний послеоперационный КВИ составил 12,29 дБ (стандартное отклонение ± 5 дБ) у пациентов в группе с установкой нитиноловых протезов и 11,93 дБ (стандартное отклонение ± 5 дБ) – титановых. У 88 и 80% пациентов в обеих группах отмечен «отличный» или «хороший» результат улучшения слуха. На кадаверном материале проведено сравнение данных КТ, полученных при установке стапедиальных протезов: в 4 случаях при установке нитинолового протеза отсутствовали артефакты, что позволяло визуализировать кольцо крепления протеза; в других 4 случаях с титановым протезом этого выявить не представлялось возможным.

Заключение. Установка нитинолового протеза имеет ряд преимуществ: не требует дополнительной фиксации его головки на длинной ножке наковальни в виде «обжатия», что минимизирует риски травматизации структур внутреннего уха и, соответственно, развитие сенсоневральной тугоухости в послеоперационном периоде, также применение протезов SE NiTiNOL снижает вероятность развития асептического некроза длинной ножки наковальни благодаря свойствам металла и уменьшению его толщины. Анализируя данные компьютерных томограмм пациентов после стапедопластики, только у группы с установленными нитиноловыми протезами удалось визуализировать положение протеза на длинной ножке наковальни, в области преддверия, его длину, целостность длинной ножки наковальни.

Ключевые слова: отосклероз, стапедиальные протезы, стапедопластика, результаты лечения

Для цитирования: Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашинина О.А., Коханюк С.В., Смирнова А.В., Зухба А.Г. Эффективность использования сверхэластичных нитиноловых стапедиальных протезов в сравнении с титановыми при хирургическом лечении пациентов с отосклерозом. Consilium Medicum. 2022;24(9):603–608. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201870

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Отосклероз – это первичное очаговое заболевание эндохимального слоя костной капсулы лабиринта, поражающее только людей, клинически проявляющееся как прогрессирующее снижение слуха кондуктивного, сме-

шанного или сенсоневрального характера [1, 2]. Этиология отосклероза остается не до конца изученной. На сегодняшний день предполагают множество причин, приводящих к развитию заболевания: генетические, иммунологические, вирусная теория, отосклероз как результат биохимических

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Коханюк Светлана Витальевна** – соотр. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: skokhanyuk94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7171-9619

Диаб Хассан Мохаммад Али – д-р мед. наук, зам. дир. по международной деятельности, гл. науч. соотр. ФГБУ НМИЦО, проф. каф. оториноларингологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5337-3239

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

Пашинина Ольга Александровна – канд. мед. наук, рук. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: Olga83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7188-3280

Смирнова Анастасия Вячеславовна – соотр. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: NastyaSmirnova92@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1404-5643

Зухба Амина Гарриевна – соотр. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: amina_zuhba@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7343-9642

✉ **Svetlana V. Kokhanyuk** – Researcher, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: skokhanyuk94@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7171-9619

Khassan M.A. Diab – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5337-3239

Nikolai A. Daikhes – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: admin@otolar.ru; ORCID: 0000-0001-5636-5082

Olga A. Pashchinina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: Olga83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7188-3280

Anastasiya V. Smirnova – Researcher, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: NastyaSmirnova92@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1404-5643

Amina G. Zuhba – Researcher, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: amina_zuhba@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7343-9642

The effectiveness of the use of superelastic nitinol stapedial prostheses in comparison with titanium ones in the surgical treatment of patients with otosclerosis

Khassan M.A. Diab^{1,2}, Nikolai A. Daikhes^{1,2}, Olga A. Pashchinina¹, Svetlana V. Kokhanyuk^{✉1}, Anastasiya V. Smirnova¹, Amina G. Zukhba¹

¹National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

This article presents the results of a comparative evaluation of surgical treatment of patients suffering from conductive and mixed hearing loss in various clinical forms of otosclerosis using titanium and nitinol stapedial prostheses.

Materials and methods. In the department of surgical treatment of diseases of the ear and the base of the skull of the NMICO from 2017 to 2020, the functional results of stapedoplasty using titanium and nitinol prostheses were compared in the near (up to 3 months) and long-term (more than 6 months) postoperative period. The comparison groups included 50 patients who were divided into two equal in all major indicators groups that differ only in the type of prosthesis used (SE NiTiNOL/PTFE and Ti/PTFE). In the postoperative period (the average follow-up period was 3 years), the values of the bone-air interval in operated patients were evaluated; clinical and experimental comparison of computed tomography data obtained during the installation of titanium and nitinol prostheses was also carried out.

Results. Functional results were assessed in the immediate (1–3 months) and long-term (6 months–3 years) periods after surgery. The average postoperative CVI was 12.29 dB (SD $\pm$ 5 dB) in patients in the group with nitinol prostheses and 11.93 dB (SD $\pm$ 5 dB) in titanium. 88% and 80% of patients in both groups had an "excellent" or "good" result in hearing improvement.

The cadaveric material was used to compare the CT data obtained during the installation of stapedial prostheses: in 4 cases, when installing a nitinol prosthesis, there were no artifacts, which made it possible to visualize the prosthesis attachment ring; in the other 4 cases with a titanium prosthesis, this was not possible to detect.

Conclusions. The installation of a nitinol prosthesis has a number of advantages: it does not require additional fixation of its head on the long stem of the anvil in the form of a "compression", which minimizes the risks of traumatizing the structures of the inner ear and, accordingly, the development of sensorineural hearing loss in the postoperative period, as well as the use of SENiTiNOL prostheses reduces the likelihood of developing aseptic necrosis of the long leg of the anvil due to the properties of the metal and a decrease in its thickness. Analyzing the data of computed tomograms of patients after stapedoplasty, only in the group with installed nitinol prostheses, it was possible to visualize the position of the prosthesis on the long stem of the incus, in the area of the vestibule, its length, the integrity of the long stem of the incus.

Keywords: otosclerosis, stapedial prostheses, stapedoplasty, treatment results

For citation: Diab KhMA, Daikhes NA, Pashchinina OA, Kokhanyuk SV, Smirnova AV, Zukhba AG. The effectiveness of the use of superelastic nitinol stapedial prostheses in comparison with titanium ones in the surgical treatment of patients with otosclerosis. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):603–608. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201870

и гормональных нарушений [3]. Наиболее частая локализация ремоделированной отосклеротической кости – впереди окна преддверия, ниша окна улитки, а также апикальная и медиальная стенки улитки соответственно [1, 4, 5]. Другие участки поражения расположены в следующем порядке убывания: позади окна преддверия, задней стенки внутреннего слухового прохода, его передней стенки, вокруг водопровода улитки, вокруг полукружных каналов и непосредственно в подножной пластинке стремени [5].

Диагноз отосклероза устанавливается на основании жалоб пациента: снижение слуха, шум в ушах, головокружение; данных анамнеза заболевания; анамнеза жизни; объективного осмотра: интактная барабанная перепонка с четкими анатомическими ориентирами; субъективных и объективных методов исследования слуха (исследование слуха шепотной и разговорной речью, камертональное исследование, аудиометрия и импедансометрия) и данных лучевых исследований (компьютерная томография – КТ височных костей) [6, 7].

Следует обратить внимание на то, что в последнее время, в том числе и в нашем Центре, все больше внимания уделяется изучению данных КТ височных костей у пациентов с отосклерозом, по результатам которых можно выявить локализацию очагов поражения, их распространенность, на основании чего определяются хирургическая тактика и прогноз операции. Также на основании этих данных можно провести дифференциальную диагностику отосклероза с изолированными аномалиями среднего уха: аномалии развития молоточка и/или наковальни при подвижном стремени, различные аномалии среднего уха при наличии неподвижной подножной пластинки стремени, аномалии

среднего уха при отсутствии подножной пластинки стремени, а также с адгезивным средним отитом, посттравматическим разрывом цепи слуховых косточек, тимпано-склерозом [8, 9].

Как известно, для поршневой методики стапедопластики характерны осложнения: аваскулярный некроз длинной ножки наковальни, смещение и даже экструзия протеза, которые встречаются у 10–13%, по данным разных авторов [10–12], а также образование перилимфатических фистул лабиринта, приводящих к сенсоневральной потере слуха.

Как и раньше, в настоящее время в отохирургии результат стапедопластики оценивается по данным тональной пороговой аудиометрии (ТПА) в раннем (до 3 мес) и позднем (более 6 мес) послеоперационном периоде в виде сокращения показателей костно-воздушного интервала (КВИ). Однако оценить причину возникшего неудовлетворительного результата стапедопластики только лишь на основании полученных данных ТПА не во всех случаях представляется возможным. Поэтому в последние годы уделяется большое значение методам визуализации протеза стремени. КТ височных костей в послеоперационном периоде позволяет определить смещение протеза, либо отсутствие контакта между подножной пластинкой стремени и проксимальным концом поршня, либо отрывом петли поршня от длинной ножки наковальни, полный вывих поршня, слишком короткий поршень, наличие фиброзной ткани, заполняющей нишу окна преддверия, асептический некроз длинной ножки наковальни, периоссикулярный и/или перипротезный фиброз, разрастание отоспонгиозного очага, заполняющего овальную ямку и блокирующего движение протеза [13]. F. Warren и соавт. (2008 г.) считают, что

при оценке протеза стремени с помощью КТ необходимо также учитывать, из какого материала сделан протез [14].

Для поршневой методики стапедопластики доступны и используются разные типы протезов, которые отличаются технологией соединения на длинной ножке наковальни, формой, шириной, длиной стержня, длиной поршня, материалом из которого они изготовлены. По технике сцепления с длинной ножкой наковальни протезы можно разделить на обжимные, термоактивируемые и клипсирующие [15]. По составу стапедальные протезы, применяемые в последние годы, могут состоять как из титана, который хорошо зарекомендовал себя своей биосовместимостью и своими механическими свойствами [16, 17], так и из суперэластичного нитинола. В последнем варианте головка протеза изготавливается из нитинола. Вал и поршневая часть, которая выступает во внутреннее ухо, состоит из тефлона. Нитинол – это никель-титановый сплав (55% никеля, 45% титана), который в зависимости от используемого метода приобретает различные механические свойства во время термообработки: металлическая пружина из нитинола полностью возвращается к своей первоначальной форме даже в случае сильных деформаций [18]. Одним из главных преимуществ нитиноловых протезов является мягкая и надежная его фиксация без необходимости сжатия кольца протеза; это связано, с одной стороны, со свойствами материала нитинола, с другой – с уменьшением толщины материала, что снижает вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде. Также благодаря свойствам нитинола минимизируется возможность вывиха наковальни в ходе манипуляций с протезом во время его установки [15, 19, 20].

Мы провели сравнительную оценку полученных результатов хирургического лечения в группах больных с использованием протезов из нитинола (SE NiTiNOL/PTFE) – 1-я группа и титана (Ti/PTFE) – 2-я группа. Необходимую длину протеза определяли путем измерения (специальным инструментом) расстояния между опорой (нижняя поверхность длинной ножки наковальни) и барабанной поверхностью основания стремени в окне преддверия (которое составляло около 3,5–3,7 мм) с добавлением глубины погружения протеза в преддверие, приблизительно соответствующей толщине подножной пластинки (около 0,5–0,8 мм в зависимости от степени поражения ее отосклеротическим процессом). Путем несложных арифметических действий получали, что искомая длина протеза в среднем составляла 4,0–4,5 мм. Протез вводили в хирургическое поле с помощью вакуум-аспиратора, дистальный конец протеза надевался на длинный отросток наковальни, проксимальный устанавливался в сформированную перфорацию подножной пластинки стремени. Дополнительных манипуляций для фиксации дистальной части протеза на длинную ножку наковальни не требовалось. Аудиологический результат операции оценивался на частотах 0,5, 1, 2 и 4 кГц. КВИ оценивался как разница между костной и воздушной проводимостью на соответствующих частотах.

Несмотря на полученные положительные функциональные (аудиологические) результаты в обеих группах, необходимо учитывать, что установка титанового протеза требует дополнительной фиксации его головки на длинной ножке наковальни путем «обжатия», что может привести к дополнительной травматизации структур внутреннего уха, что в свою очередь может увеличить процент развития сенсоневральной тугоухости в послеоперационном периоде в отличие от установки сверхэластичного самообжимного нитинолового протеза.

Цель исследования – провести сравнительную оценку результатов применения нитиноловых и титановых протезов у пациентов с отосклерозом при стапедопластике в раннем и отдаленном послеоперационном периоде,

данных КТ пациентов на до- и послеоперационном этапе (срок наблюдения составил 1–3 года), а также результатов сравнения данных КТ титановых и нитиноловых протезов экспериментально.

Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов в возрасте от 17 до 61 года с диагнозом отосклероза, прооперированных в отделе патологии уха и основания черепа с 2017 по 2020 г. на базе ФГБУ НМИЦО. Проведен анализ данных ТПА в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. На предоперационном этапе проводились общеклиническое, стандартное оториноларингологическое обследование, ТПА, импедансометрия, КТ височных костей с шагом не более 0,6 мм. Так, 44 (88%) пациента прооперированы под местной анестезией и 6 (12%) под эндотрахеальным наркозом, во всех случаях для тимпанотомии использовался эндауральный разрез с последующим использованием перфоратора и крючков для перфорации подножной пластинки под контролем микроскопа (Pentero Zeiss). Все 50 первичных операций с использованием поршневой методики стапедопластики у пациентов с фенестральной и фенестрально-кохлеарной формой отосклероза выполнены последовательно поочередно одним хирургом, следствием чего оказалось, что у 25 больных установлен титановый протез с тефлоном и у других 25 – нитиноловый протез.

Послеоперационное наблюдение включало в себя оценку функциональных результатов и фиксацию возможных осложнений. В ходе аудиологического исследования на предоперационном и постоперационном этапах оценивалась и фиксировалась разница костной и воздушной проводимости на уровне 500, 1000, 2000 и 4000 Гц. По данным ТПА на дооперационном этапе выявлена кондуктивная форма тугоухости (фенестральная форма отосклероза) у 20 (40%) больных, у 30 (60%) – смешанная тугоухость (фенестрально-кохлеарная форма); средние пороги костной проводимости на предоперационном этапе по данным ТПА составили 30,05 дБ, средние пороги воздушной проводимости – 58,15. Средний КВИ на предоперационных аудиограммах пациентов составил 27,65 дБ.

Средний период послеоперационного наблюдения составил до 3 лет (но не менее 12 мес, а у части больных – до 5 лет). Повторные аудиологические исследования проводились на 1–3, 6, 12–38-й месяцы после операции в зависимости от явки пациента. Все пациенты оперированы на второе ухо с разницей от 6 мес до 2 лет после первого хирургического вмешательства, в связи с чем им проведено повторное стационарное стандартное обследование, в том числе КТ височных костей, благодаря чему представилась возможность оценить положение поршня протеза в области подножной пластинки, его расположение на длинной ножке наковальни.

Результаты

Функциональные результаты оценивались в ближайшие (1–3 мес) и отдаленные (6 мес – 3 года) сроки после хирургического вмешательства. Для оценки функциональных результатов рассчитывалось среднее арифметическое значение порогов воздушного и костного звукопроводения ТПА для частот 0,5–1–2–4 кГц и значение КВИ. Результат стапедопластики расценивался как «отличный», если усредненное значение послеоперационного КВИ не превышало 10 дБ, «хороший» – 10–15 дБ, «удовлетворительный» – до 20 дБ, «неудовлетворительный» – более 20 дБ при условии, что послеоперационные пороги костного звукопроводения оставались неизменными или у части больных улучшались на некоторые частоты (например, 2 кГц); табл. 1.

Как представлено в табл. 1, у 88 и 80% пациентов в обеих группах отмечен «отличный» или «хороший» результат улучшения слуха. Ни у одного из пациентов не отмечено

Таблица 1. Функциональные результаты операции в отдаленные сроки (более 6 мес)

Тип протеза	«Отличный», абс. (%)	«Хороший», абс. (%)	«Удовлетворительный», абс. (%)	«Неудовлетворительный», абс. (%)
SE NiTiNOL (n=25)	13 (52)	9 (36)	3 (12)	0 (0)
Ti/PTFE (n=25)	12 (48)	8 (32)	4 (16)	1 (4)*
Всего (n=50)	25 (50)	17 (34)	7 (14)	1 (2)*

*В ходе наблюдения в течение 3 лет у 1 пациента с титановым протезом обнаружен асептический некроз длинной ножки наковальни в ходе повторной ревизионной операции, в группе с использованием нитинолового подобного осложнения не наблюдалось.

Рис. 1. Аудиометрия до операции.

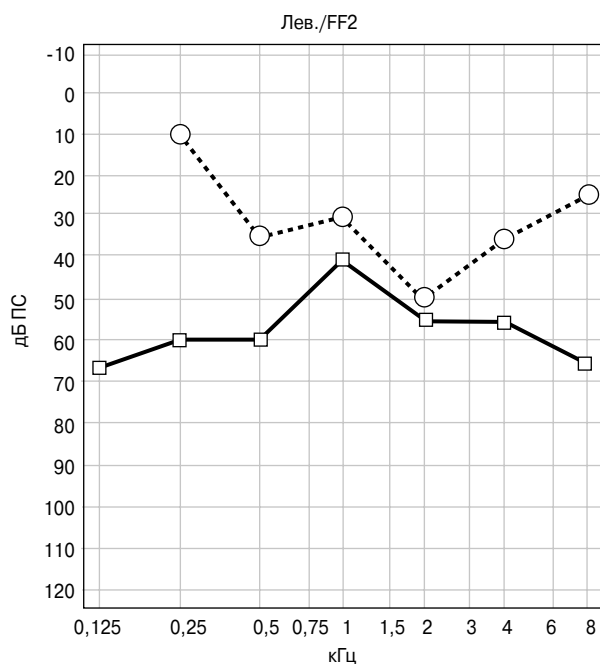
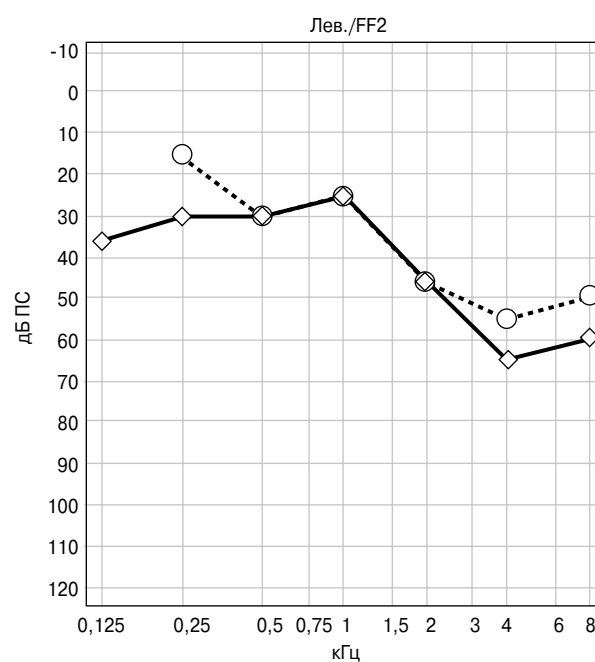


Рис. 2. Аудиометрия после операции через 6 мес.



полной потери слуха. В одном случае не отмечалось улучшения слуха ввиду асептического некроза длинной ножки наковальни. Средний послеоперационный КВИ составил 12,29 дБ (стандартное отклонение ± 5 дБ) у пациентов в группе с установкой нитиноловых протезов и 11,93 дБ (стандартное отклонение ± 5 дБ) – титановых.

Предоперационные и послеоперационные пороги костной проводимости у всех пациентов находились на одном уровне как в группе с титановыми, так и с нитиноловыми протезами, в то время как пороги по воздушной проводимости снизились (улучшились) в обеих группах.

В качестве примеров приводим данные ТПА пациентов до и после операции с установкой титанового или нитинолового протеза (рис. 1–4).

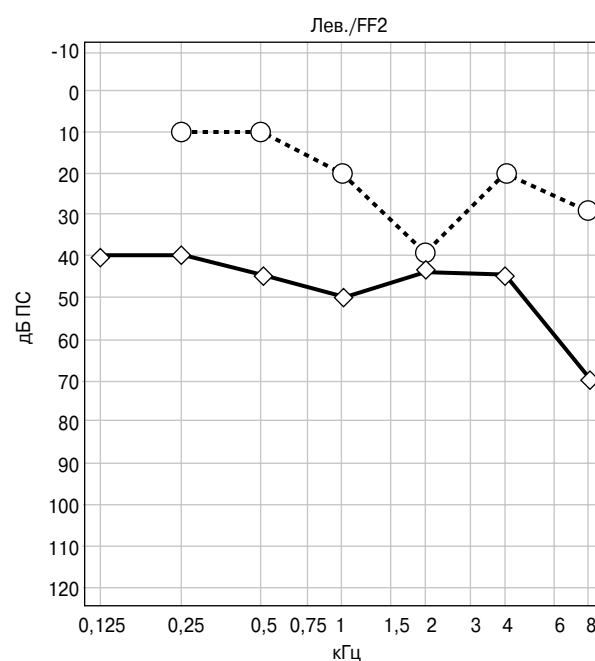
Пациент №1: во время стапедопластики установлен Ti/PTFE протез.

Пациент №2, которому установлен SE NiTiNOL протез.

На КТ височных костей после хирургического лечения с разницей в 1–3 года визуализировался установленный стапедиальный протез. Проведено сравнение данных КТ у пациентов с титановыми и нитиноловыми протезами. Только в группе с установленными нитиноловыми протезами удалось оценить положение его на длинной ножке наковальни, в области преддверия, целостность длинной ножки наковальни (что указывало на отсутствие ее асептического некроза) в связи с отсутствием артефактов (рис. 5, 6).

Помимо этого экспериментально на 8 кадаверных височных костях (по 4 в каждом из двух исследований) проведено сравнение данных КТ, полученных при установке титановых и нитиноловых протезов, и определена возможность визуализации области крепления кольца протеза. В результате оказалось, что в 4 случаях с установкой нитинолового протеза отсутствуют артефакты, что позволяло визуализировать кольцо крепления протеза; в других

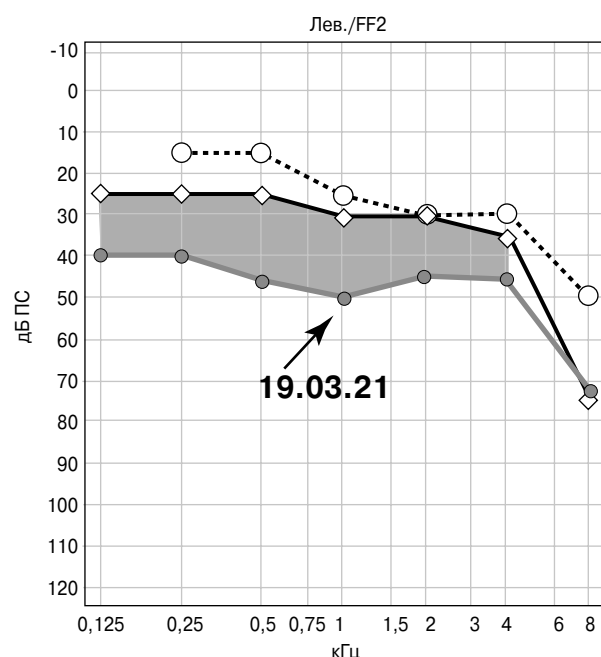
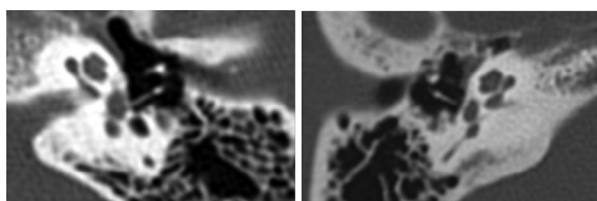
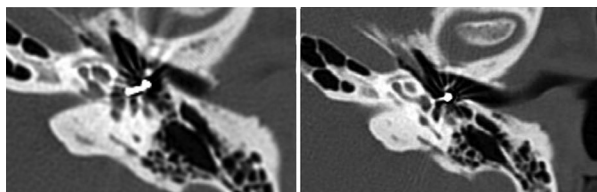
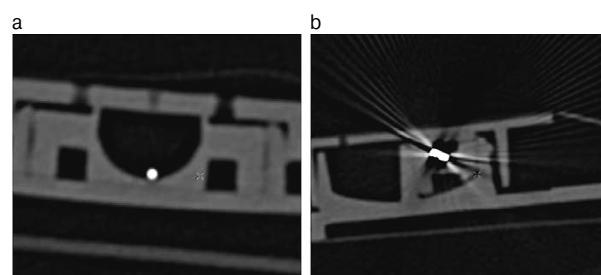
Рис. 3. Аудиометрия до операции.



4 случаях с титановым протезом этого выявить не представлялось возможным (рис. 7).

Заключение

Проведенный сравнительный анализ результатов поршневой методики стапедопластики показал, что в послеоперационном периоде у пациентов обеих групп с использо-

Рис. 4. Аудиометрия после операции через 6 мес.**Рис. 5. КТ височных костей у пациента с установленным SE NiTiNOL.****Рис. 6. КТ височных костей у пациента с установленным Ti/PTFE.****Рис. 7. КТ, на котором представлена визуализация кольца крепления протеза.**

ванием как титановых, так и нитиноловых протезов в 80 и 88% случаев соответственно отмечаются положительные («отличные» и «хорошие») функциональные результаты в виде сокращения КВИ до 10 и/или 15 дБ. Следствием того,

что установка нитинолового протеза не требует дополнительной фиксации его головки на длинной ножке наковальни в виде «обжатия», является практическое сведение: нет рисков травматизации структур внутреннего уха и, соответственно, развития сенсоневральной тугоухости в послеоперационном периоде. Также применение протезов SE NiTiNOL снижает вероятность развития асептического некроза длинной ножки наковальни благодаря свойствам металла и уменьшению его толщины.

КТ височных костей является одним из необходимых и обязательных методов исследования больных отосклерозом на дооперационном этапе для определения локализации и распространенности очагов, а также дифференциальной диагностики с другими заболеваниями уха. Анализируя данные компьютерных томограмм пациентов после стапедопластики, удалось визуализировать положение протеза на длинной ножке наковальни, в области преддверия, его длину, целостность длинной ножки наковальни у 1-й группы с SE NiTiNOL в связи с отсутствием артефактов. КТ-визуализация стапедиадного протеза в послеоперационном периоде особенно важна при получении неудовлетворительных функциональных результатов операции и/или развитии послеоперационных осложнений с целью определения дальнейшей тактики ведения таких пациентов и необходимости проведения ревизионной тимпанотомии или повторной операции стапедопластики.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

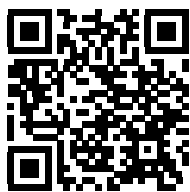
Литература/References

1. Guild SR. Histologic otosclerosis. *Ann Otol.* 1944;53:246-67.
2. Schuknecht HF. Disorders of bone. In: *Pathology of the ear*. Ed HFSchuknecht. 2nd ed. Philadelphia Lea &Febiger, 1993; p. 365-414.
3. Ealy M, Smith RJ. Otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2011;70:122-9.
4. Hueb MM, Goycoolea MV, Paparella MM, et al. Otosclerosis: The University of Minnesota temporal bone collection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;105:396-405.
5. Schuknecht HF, Barber W. Histologic variants in otosclerosis. *Laryngoscope.* 1985;95:1307-17.
6. Преображенский Н.А., Патякина О.К. Стапедэктомия и стапедопластика при отосклерозе. М.: Медицина, 1973 [Preobrazhenskii NA, Patiakina OK. Stapedectomy i stapedoplastika pri otoskleroze. Moscow: Meditsina, 1973 (in Russian)].
7. Солдатов И.Б., Стегунина Л.И., Храппо Н.С., и др. Функциональная диагностика и вопросы современной хирургии отосклероза. М.: Медицина, 1974 [Soldatov IB, Stegunina LI, Khrappo NS, et al. Funktsional'naiia diagnostika i voprosy sovremennoi khirurgii otoskleroza. Moscow: Meditsina, 1974 (in Russian)].
8. Дяб Х.М., Гулямов Ш.Б. О классификации врожденных изолированных аномалий среднего уха. *Анналы хирургии.* 2018;23(3):145-9 [Diab KhM, Gulyamov ShB. Classification of congenital isolated anomalies of the middle ear. *Annaly Khirurgii.* 2018;23(3):145-9 (in Russian)].

9. Диаб Х.М. Хирургическое лечение пороков развития наружного, среднего и внутреннего уха: дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2013, с. 108-21 [Diab KhM. Khirurgicheskoe lechenie porokov razvitiia naruzhnogo, srednego i vnutrennego ukha: dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2013, p. 108-21 (in Russian)].
10. Mann WJ, Amedee RG, Fuerst G, Tabb HG. Hearing loss as a complication of stapes surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115(4):324-8.
11. Kos MI, Montandon PB, Guyot JP. Short- and long-term results of stapedotomy and stapedectomy with a Teflon wire piston prosthesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(10):907-1.
12. Vincent R, Sperling NM, Oates J, Jindal M. Surgical findings and long-term hearing results in 3,050 stapedotomies for primary otosclerosis: a prospective study with the otology-neurotology database. *Otol Neurotol.* 2006;27(Suppl. 2):25-47.
13. Martin H, Martin C, Rouleau P. Otospongiose. Paris: Arnette, 1994, p. 3-13.
14. Warren FM, Riggs S, Wiggins RH. Computed tomographic imaging of stapes implants. *Otol Neurotol.* 2008;29:586-92.
15. Fritsch MH, Naumann IC. Phylogeny of the stapes prosthesis. *Otol Neurotol.* 2008;29(3):407-15.
16. Schwager K. Titanium as a material for ossicular replacement – basic aspects and clinical application. *Laryngorhinootologie.* 2002;81(3):178-83.
17. Dost P, Arweiler-Harbeck D, Jahnke K. A prospective evaluation of the Essen titanium stapes prosthesis. *Clin Otolaryngol.* 2005;30(1):21-4.
18. Zahnert T. Nitinol als Memory-Metall zur Ankopplung von Stapesprothesen. *HNO.* 2007;55:158-63.
19. Huettnerink KB, Beutner D. A new crimping device for stapedectomy prostheses. *Laryngoscope.* 2005;115:2065-7.
20. Bast F, Schrom T. First experiences with the new self-clip piston as an alloplastic prosthesis during stapedotomy. *Laryngoscope.* 2009;88:304-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Аденома среднего уха: клиническое наблюдение

В.А. Сайдулаев^{✉1,2}, Х.М. Диаб¹, Н.А. Дайхес¹, Т.И. Гаращенко¹, А.С. Юнусов¹, О.А. Пашчина¹, П.У. Умаров¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

Аннотация

Новообразования в среднем ухе редко имеют аденоматозную природу. Аденоматозные новообразования могут проявляться в виде нейроэндокринной аденомы, эндокринной аденомы и аденомы среднего уха (или аденомы височной кости). Они могут представлять собой одно и то же новообразование на разных стадиях железистой и нейроэндокринной дифференцировки. Аденома среднего уха относится к редким новообразованиям. Новообразование клинически может проявляться неспецифическими симптомами, что затрудняет своевременную диагностику. По данным компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в среднем ухе выявляется мягкотканное новообразование с четкими границами, без деструктивных изменений и распространения за пределы среднего уха. Новообразование ничем не отличается от многих новообразований, встречающихся в среднем ухе, что затрудняет дифференциальную диагностику. Окончательный диагноз обычно выставляется по данным патоморфологического исследования операционного материала. Основным методом лечения аденомы среднего уха является хирургическое, целью которого является радикальное ее удаление.

Ключевые слова: аденома среднего уха, височная кость, редкие новообразования, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Сайдулаев В.А., Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Гаращенко Т.И., Юнусов А.С., Пашчина О.А., Умаров П.У. Аденома среднего уха: клиническое наблюдение. Consilium Medicum. 2022;24(9):609–611. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201869

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Adenoma of middle ear: clinical case

Vakharsolta A. Saydulaev^{✉1,2}, Khassan M.A. Diab¹, Nikolai A. Daikhes¹, Tatiana I. Garashchenko¹, Adnan S. Yunusov¹, Olga A. Pashchinina¹, Parviz U. Umarov¹

¹National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Moscow, Russia;

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract

Tumors in the middle ear rarely have an adenomatous nature. Adenomatous tumors can manifest as neuroendocrine adenoma, endocrine adenoma and middle ear adenoma (or temporal bone adenoma). They may represent the same tumors at different stages of glandular and neuroendocrine differentiation. Middle ear adenoma refers to rare tumors. The tumor can clinically manifest itself with nonspecific symptoms, which makes timely diagnosis difficult. According to computed tomography and magnetic resonance imaging, a soft-tissue tumor with clear boundaries usually is detected in the middle ear, without destructive changes and spreading beyond the middle ear. Usually no difference between adenoma and other middle ear tumors, which makes differential diagnosis difficult. The final diagnosis is usually made according to the histological examination. Surgery is the main method of treatment of middle ear adenoma, the purpose of which is radical resection of tumor.

Keywords: middle ear adenoma, temporal bone, rare tumors, computed tomography, magnetic resonance imaging

For citation: Saydulaev VA, Diab KhMA, Daikhes NA, Garashchenko TI, Yunusov AS, Pashchinina OA, Umarov PU. Adenoma of middle ear: clinical case. Consilium Medicum. 2022;24(9):609–611. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201869

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сайдулаев Вахарсолта Алиевич** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО, ассистент каф. оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ». E-mail: sultan070487@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0644-0528

Диаб Хассан Мохамед Али – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по международной деятельности, гл. науч. сотр. ФГБУ НМИЦО. E-mail: hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5337-3239

Дайхес Николай Аркадьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦО, гл. внештатный оториноларинголог России. E-mail: otolar@fmbamail.ru; ORCID: 0000-0001-5636-5082

Гаращенко Татьяна Ильинична – д-р мед. наук, проф., ученый секретарь ФГБУ НМИЦО. E-mail: 9040100@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5024-6135

Юнусов Аднан Султанович – д-р мед. наук, проф., рук. научно-клинического отд. детской ЛОР-патологии, зам. дир. по детству ФГБУ НМИЦО. E-mail: doctoradnan@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7864-5608

Пашчина Ольга Александровна – канд. мед. наук, рук. научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: OlgaP83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7188-3280

Умаров Парвиз Уктамович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. патологии уха и основания черепа, глав. врач ФГБУ НМИЦО. E-mail: otolar@fmbamail.ru; ORCID: 0000-0001-5483-0139

✉ **Vakharsolta A. Saydulaev** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, Astrakhan State Medical University. E-mail: sultan070487@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0644-0528

Khassan M.A. Diab – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5337-3239

Nikolai A. Daikhes – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: otolar@fmbamail.ru; ORCID: 0000-0001-5636-5082

Tatiana I. Garashchenko – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: 9040100@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5024-6135

Adnan S. Yunusov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: doctoradnan@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7864-5608

Olga A. Pashchinina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: OlgaP83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7188-3280

Parviz U. Umarov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Otorhinolaryngology. E-mail: otolar@fmbamail.ru; ORCID: 0000-0001-5483-0139

Аденома среднего уха впервые описана V. Huams и соавт. в 1976 г., а позже E. Derlacki и соавт. как редкое новообразование, требующее дифференциальной диагностики с другими заболеваниями среднего уха [1, 2]. Клиническая картина, отоскопические данные, данные компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) неспецифичны [3, 4]. Из клинических проявлений характерны: чувство заложенности в ухе, прогрессирующая кондуктивная тугоухость (реже смешанная или сенсоневральная), шум в пораженном ухе [5]. По данным КТ и МРТ выявляется мягкотканное новообразование в среднем ухе (чаще в барабанной полости), которое окутывает слуховые косточки, блокируя их подвижность.

Окончательный диагноз ставится на основании гистологического и иммуногистохимического исследований [6]. Методом выбора в лечении таких пациентов является тотальная резекция новообразования [5].

Клинический случай

Пациент Д., 10 лет, поступил в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии» ФМБА России с жалобами на заложенность, снижение слуха и ощущение пульсации в левом ухе.

Из анамнеза болезни известно, что заложенность в левом ухе впервые появилась 2 года назад, в связи с чем родители обратились к оториноларингологу по месту жительства. Неоднократно получал курсы консервативной терапии. По данным КТ заподозрено новообразование среднего уха.

При осмотре нет признаков пареза мимической мускулатуры. Со стороны ЛОР-органов – без особенностей. Отоскопическая картина справа соответствует норме, слева за барабанной перепонкой определяется образование красно-бурого цвета, без пульсации (рис. 1).

Показатели вестибулометрии без патологических изменений. По данным акуметрии определяется снижение слуха, по данным тональной пороговой аудиометрии левосторонняя смешанная тугоухость 2-й степени.

По данным КТ височных костей в барабанной полости имеется мягкотканное образование, окутывающее рукоятку и шейку молоточка (рис. 2).

МРТ-семиотика неспецифична: новообразование показывает низкую или среднюю интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях (ВИ), высокую интенсивность сигнала на T2-ВИ (рис. 3).

В условиях эндотрахеального наркоза выполнено оперативное вмешательство на левом среднем ухе. После заушного доступа и каналоластики выполнена ревизионная тимпанотомия. В барабанной полости определяется новообразование, заполняющее ее частично, переходящее на переднюю стенку наружного слухового прохода. Новообразование контактирует с шейкой и рукояткой молоточка. Образование отслоено от молоточка – удалено – отправлено на патоморфологическое исследование. Слуховые косточки сохранены, подвижны. Выполнена ревизия костного канала лицевого нерва: лицевой нерв в костном канале на всем протяжении. Проведен нейромониторинг лицевого нерва: при стимуляции от 0,5 до 3,0 мА в тимпанальном сегменте получена регистрация сокращений с круговой мышцы глаза (скуловая ветвь) и круговой мышцы рта (щечная ветвь). Выполнена мирингопластика: по технике underlay аутоотрансплантатом из собственной фасции височной мышцы.

Пациент выписан на 5-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

По данным патоморфологического исследования операционного материала выставлен диагноз «аденома среднего уха».

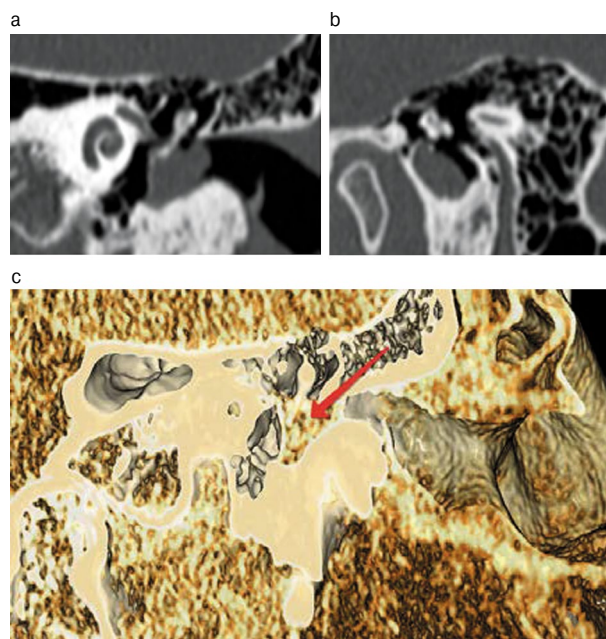
Обсуждение

Аденома среднего уха – редкое доброкачественное новообразование эпителиального происхождения, возникающее из клеток слизистой оболочки среднего уха. Ново-

Рис. 1. Отоскопическая картина. За барабанной перепонкой определяется образование красно-бурого цвета, без пульсации.



Рис. 2. КТ височных костей: а – образование в барабанной полости окутывает рукоятку молоточка; б – сагиттальная проекция; с – 3D-реконструкция (стрелкой показано новообразование).



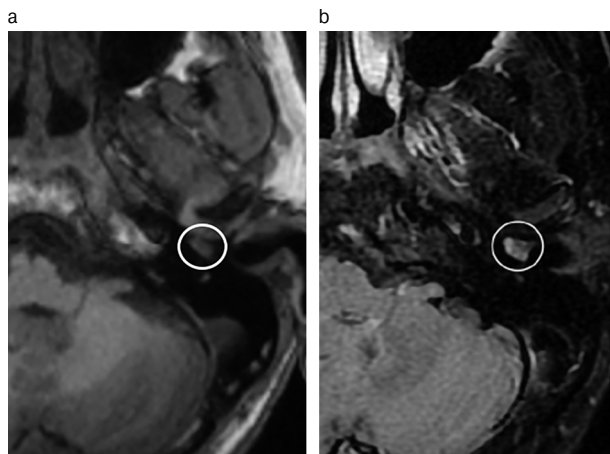
образование может обладать как свойствами эпителия, так и нейроэндокринными свойствами [6]. Средний возраст пациентов составляет 45 лет, одинаково встречается как у мужчин, так и у женщин.

У пациентов может наблюдаться чувство заложенности уха, шум в ухе или односторонняя кондуктивная тугоухость с пораженной стороны [7]. При отоскопии за барабанной перепонкой может визуализироваться образование серого или красно-бурого цвета [8].

На КТ височных костей обычно в барабанной полости видна хорошо очерченная масса, без деструктивных изменений со стороны окружающей кости. По данным МРТ новообразование показывает низкую или среднюю интенсивность сигнала на T1-ВИ, высокую интенсивность сигнала на T2-ВИ и усиление сигнала после введения контраста. Новообразование может окутывать слуховые косточки, блокируя звукопроводение.

Макроскопически новообразование от белого, желтого, серого до красновато-коричневого цвета; плотное и обычно плохо васкуляризованное [7, 9].

Рис. 3. МРТ головного мозга, сагиттальная проекция:
a – T1-ВИ, гипоинтенсивный сигнал от новообразования;
b – T2-ВИ, изо-гиперинтенсивный сигнал от новообразования.



Несмотря на то что новообразование можно радикально удалить хирургически, сообщается о рецидивах, и обычно требуется длительное наблюдение в послеоперационном периоде [6]. В зависимости от преобладания экзокринных или нейроэндокринных компонентов в аденоме название новообразования в литературе может различаться [10]. Некоторые авторы считают, что различные названия новообразований, встречающихся в литературе (карциноидная опухоль, аденома, мономорфная аденома и церуминома), представляют одно и то же новообразование с разной степенью экзокринной и нейроэндокринной активности [11, 12].

Другие авторы считают, что карциноидная опухоль среднего уха может метастазировать, поэтому его следует рассматривать как низкодифференцированное злокачественное новообразование [7].

Дифференциальную диагностику проводят с другими доброкачественными новообразованиями, поражающими в том числе среднее ухо (параганглиома, невринома, опухоль эндолимфатического мешка, папиллома слизистой оболочки, фиброма, менингиома, холестеатома, дермоидная киста и т.д.) [10]. Гистологически аденома среднего уха наиболее близка к церуминальной аденоме.

Аденома среднего уха содержит один слой клеток и расположена в среднем ухе. Этими признаками она отличается от церуминальной аденомы, которая локализуется в наружном слуховом проходе и содержит 2 слоя клеток: внутренний секреторный слой и наружный миоэпителиальный слой.

Лечение заключается в тотальном удалении новообразования с последующей гистологической верификацией. Так как новообразование склонно к рецидиву, необходимо длительное наблюдение в послеоперационном периоде [9, 10].

Закключение

Аденома среднего уха – это редкое доброкачественное эпителиальное новообразование, происходящее из клеток слизистой оболочки среднего уха, обладающее как экзокринной, так и нейроэндокринной активностью. Клиническая, отоскопическая картина, данные КТ и МРТ неспецифичны. Дифференциальную диагностику проводят с многими новообразованиями, поражающими среднее ухо (параганглиома, невринома, опухоль эндолимфатического мешка, папиллома слизистой оболочки, фиброма, менингиома, холестеатома, дермоидная киста и т.д.). Только гистологическая верификация позволяет установить правильный диагноз. Лечение заключается в радикальном удалении новообразования. Из-за вероятности рецидива необходимо длительное наблюдение в послеоперационном периоде.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

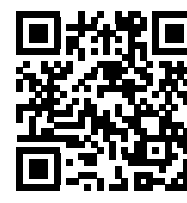
Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Hyams VJ, Michaels L. Benign adenomatous neoplasm (adenoma) of the middle ear. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1976;1(1):17-26. DOI:10.1111/j.1365-2273.1976.tb00637.x
- Derlacki E, Barney P. Adenomatous tumors of the middle ear and mastoid. *Laryngoscope.* 1976;86:1123-35. DOI:10.1288/00005537-197608000-00004
- Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Пашинина О.А., и др. Редкие доброкачественные опухоли латерального основания черепа с поражением височной кости: клинический опыт хирургического лечения 15 пациентов. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2021;11(4):370-404 [Daikhes NA, Diab KhM, Pashinina OA, et al. Rare benign tumors of lateral skull base with lesion of temporal bone: clinical experience of surgical treatment of 15 patients. *Otorhinolaryngology, Eastern Europe.* 2021;11(4):370-404 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2021.11.4.016
- Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Пашинина О.А., и др. Редкие злокачественные опухоли латерального основания черепа с поражением височной кости: клинический опыт хирургического лечения 6 пациентов. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2021;11(4):405-30 [Daikhes NA, Diab KhM, Pashinina OA, et al. Rare malignant tumors of lateral skull base with lesion of temporal bone: clinical experience of surgical treatment of 6 patients. *Otorhinolaryngology, Eastern Europe.* 2021;11(4):405-30 (in Russian)]. DOI:10.34883/PI.2021.11.4.017
- Ramsey MJ, Nadol JB, Pilch BZ, et al. Carcinoid tumor of the middle ear: clinical features, recurrences, and metastases. *Laryngoscope.* 2008;115(9):1660-6. DOI:10.1097/01.mlg.0000175069.13685.37
- Torske K, Thompson L. Adenoma versus carcinoid tumor of the middle ear: a study of 48 cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2002;15:543-55. DOI:10.1038/modpathol.3880561
- Michaels L, Soucek S. Middle ear. In: *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors (WHO Classification of Tumours)*. Eds L Barnes, JW Eveson, PA Reichart, et al. Lyon, France: IARC Press, 2005; p. 342-50.
- Bell D, El-Naggar AK, Gidley PW. Middle ear adenomatous neuroendocrine tumors: a 25-year experience at MD Anderson Cancer Center. *Virchows Arch.* 2017;471(5):667-72. DOI:10.1007/s00428-017-2155-6
- Murphy GF, Pilch BZ, Dickerson GR, et al. Carcinoid tumor of the middle ear. *Am J Clin Pathol.* 1980;73:816-23. DOI:10.1093/ajcp/73.6.816
- Zan E, Limb CJ, Koehler JF, et al. Middle ear adenoma: a challenging diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(8):1602-3. DOI:10.3174/ajnr.A1534
- Ketabchi S, Massi D, Franchi A, et al. Middle ear adenoma is an amphicrine tumor: why call it adenoma? *Ultrastruct Pathol.* 2001;25:73-8. DOI:10.1080/019131201300004717
- Millis SE, Fechner RE. Middle ear adenoma: a cytologically uniform neoplasm displaying a variety of architectural patterns. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:677-85.

Статья поступила в редакцию /
The article received: 01.09.2022
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога. Клинический случай

В.В. Шиленкова✉

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

Аннотация

Коморбидные заболевания утяжеляют аллергический ринит (АР), требуют проведения дополнительного обследования и коррекции лечения. В статье представлен обзор публикаций по взаимосвязи АР с аденоидами и экссудативным средним отитом (ЭСО). Анализ подтвердил факт более значительной гипертрофии глоточной миндалины и более выраженной назальной обструкции у детей с АР по сравнению с детьми без атопии, более тяжелого течения АР у детей с аденоидами. Ранний контроль аллергии снижает потребность в аденоидэктомии, однако операция не может быть первым этапом, поскольку не излечивает от АР. После аденоидэктомии пациенты должны находиться под более тщательным наблюдением для контроля симптомов аллергии. Анализ публикаций не позволил установить достоверную связь АР и ЭСО. Однако в пользу коморбидности свидетельствует значительная распространенность ЭСО у детей с АР (25%), высокий уровень эозинофильного катионного протеина и иммуноглобулина Е в экссудате среднего уха, что требует предпринять попытку консервативного лечения АР перед тимпаностомией. Несмотря на многообразие лекарств для контроля АР, пероральные неседативные антигистаминные препараты по-прежнему входят в 1-ю линию терапии. Особое место занимает производное хинуклидина хифенадин (Фенкарол®), который сочетает преимущества неседативных антигистаминных препаратов I и II поколений. Наряду с холинолитическим, ганглиоблокирующим и антисеротониновым воздействием Фенкарол® ввиду низкой липофильности не проникает через гематоэнцефалический барьер, не потенцирует седативный эффект, что делает его востребованным не только при дерматозах, но и при АР, что продемонстрировано на примере клинического наблюдения.

Ключевые слова: аллергический ринит, аденоиды, экссудативный средний отит, антигистаминные препараты, хифенадин, Фенкарол

Для цитирования: Шиленкова В.В. Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(9):612–616. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201868

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Allergic rhinitis and comorbid diseases. Otorhinolaryngologist's view. Case report

Viktoria V. Shilenkova✉

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Abstract

Comorbid diseases aggravate allergic rhinitis (AR), require additional examination and correction of treatment. The article presents a review of publications on the relationship of AR with adenoid and exudative otitis media (EOM). The analysis confirmed the fact of more significant hypertrophy of the nasopharynx tonsil and more pronounced nasal obstruction in children with AR compared to children without atopy, more severe course of AR in children with adenoid. Early control of allergy reduces the need for adenoidectomy, but surgery cannot be the first step because it does not cure AR. After adenoidectomy, patients should be closely monitored to control allergy symptoms. The analysis of publications did not allow to establish a reliable relationship between AR and EOM. However, comorbidity is supported by a significant prevalence of EOM in children with AR (25%), a high level of eosinophilic cationic protein and immunoglobulin E in the exudate of the middle ear, which requires an attempt at conservative treatment of AR before tympanostomy. Despite the variety of drugs to control AR, oral non-sedating antihistamines are still the first line of therapy. A special place is occupied by the Quinuclidine derivative Hifenadin (Fenkarol®), which combines the advantages of I and II generations of antihistamines. Along with cholinolytic, ganglioblocking and antiserotonin effects, due to its low lipophilicity, Fenkarol® does not penetrate the blood-brain barrier, does not potentiate the sedative effect, which makes it in demand not only in dermatoses, but also in AR, which was demonstrated by clinical observation.

Keywords: allergic rhinitis, adenoid, exudative otitis media, antihistamines, Hifenadine, Fenkarol

For citation: Shilenkova VV. Allergic rhinitis and comorbid diseases. Otorhinolaryngologist's view. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(9):612–616. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201868

Аллергический ринит (АР) считается самым распространенным хроническим заболеванием респираторного тракта. Согласно статистическим исследованиям этой формой ринита страдает примерно 30% населения земного шара, а в некоторых странах и регионах заболеваемость превышает 40% [1–3]. Такие различия обусловлены множеством факторов: особенностями климата, уровнем экономики, урбанизации, социальной жизни и даже медицинского обслуживания.

АР тяжелым бременем ложится на экономику государства, значительно сказываясь на качестве жизни, производительности труда и психологическом статусе трудоспособного населения. Считается, что при персистирующей форме заболевание существенно нарушает обычный рас-

рядок дня у 68% пациентов, а при сезонной форме – у 51%, снижая производительность труда почти на 40% [4, 5].

АР нередко протекает в совокупности с другими заболеваниями, которые связаны с ним единым патогенетическим механизмом или совпадают по времени. Такое сосуществование нескольких заболеваний у одного пациента носит название «коморбидность» (от лат. со – «вместе», morbus – «болезнь»). Коморбидные заболевания (или состояния) утяжеляют симптомы, еще более ухудшая качество жизни пациента, требуют одновременного контроля симптомов как «ведущего» заболевания, так и сопровождающей болезни. Часто с АР сочетаются бронхиальная астма (БА), конъюнктивит, эозинофильный эзофагит, син-

Информация об авторе / Information about the author

✉Шиленкова Виктория Викторовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЯГМУ. E-mail: v.shilenkova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8553-0489

✉Viktoria V. Shilenkova – D. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University. E-mail: v.shilenkova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8553-0489

дром обструктивного апноэ сна, полипозный риносинусит, экссудативный средний отит (ЭСО), хронический аденоидит и др. [6]. В этой статье рассмотрена взаимосвязь АР с гипертрофией глоточной миндалины (ГГМ) и ЭСО.

АР и ГГМ. Где грань и что делать?

Аденоиды – распространенное заболевание детского возраста. Наиболее частой причиной ГГМ считаются рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей. Может ли АР быть причиной аденоидов? Утвердительный ответ на этот вопрос получен в ходе различных исследований. Так, авторы крупного метаанализа, опубликованного в 2019 г., проанализировали 247 научных публикаций (в том числе 20 литературных обзоров) и пришли к выводу, что гипертрофия и глоточных, и небных миндалин как ведущая причина ротового дыхания у детей тесно связана с АР, в том числе с отсутствием контроля симптомов АР [7]. М. Evcimik и соавт. (2015 г.), обследовав 1322 ребенка с аллергическими заболеваниями (средний возраст детей составил 3 года) и 100 детей без аллергии (группа контроля), установили, что клинически значимая ГГМ встречается в 12,4% случаев среди детей с аллергическим заболеванием и только у 3% детей без аллергии. Наиболее распространенной среди детей с аденоидами была сенсibilизация к аллергенам домашней пыли [8].

По данным К. Cho и соавт. (2018 г.), при сочетании АР с аденоидами 70,6% детей сенсibilизированы более чем к одному аллергену. Причем уровень иммуноглобулина Е (IgE), обнаруживаемый в тканях глоточной и небных миндалин, превышает таковой в сыворотке крови, а в 36,2% случаев IgE определяется в миндалинах даже при нормальном значении этого маркера в сыворотке крови. Интересно, что при сенсibilизации к аэрополлютантам более высокий уровень IgE определяется в аденоидах, а при пищевой аллергии – в небных миндалинах [9].

Еще одним доказательством взаимосвязи АР и аденоидов является неоспоримый факт более значительной ГГМ у детей с АР по сравнению с детьми без атопии. Авторы одного из исследований, используя компьютерные томограммы, измерили размеры аденоидов и объем носоглотки у детей с АР и неаллергическим идиопатическим ринитом. Средний показатель соотношения аденоиды/носogлотка оказался достоверно больше у детей с неаллергическим идиопатическим ринитом, чем у детей с АР [10]. Факт превалирования размеров аденоидов у детей с АР доказан в проспективном рандомизированном клиническом исследовании G. Bozkurt и соавт. (2015 г.). Авторы оценивали размеры аденоидов у детей не только в ходе предоперационной эндоскопии, но и после их хирургического удаления. Отмечено, что оценка симптомов назальной обструкции и послеоперационные показатели объема удаленных аденоидов были выше в группе детей с АР. У них же раньше проявлялись симптомы ГГМ по сравнению с детьми без АР [11]. Это может быть объяснено гипотезой наличия у пациентов с аллергией дефицита клеточного иммунитета в виде снижения активности Т-хелперов 1-го типа и продукции интерферона γ , что влияет на выраженность ГГМ [10]. Следует также отметить, что состав микробиоты полости носа у детей с АР в сочетании с аденоидами или без них не имеет существенных различий, но значительно отличается от микробиоты здоровых детей. Поэтому можно предположить, что нарушение микробиоты слизистых оболочек может привести к несбалансированности экосистемы всего организма [12].

Итак, аллергическая реакция может служить одним из факторов риска аденоидноглоточной гипертрофии. Локальная атопия в ткани небных миндалин и аденоидах вызывает симптомы респираторной аллергии у детей в виде чиханья, зуда в полости носа, ринореи, нарушения носового дыхания. И эти симптомы выражены значительно сильнее у детей именно с локальной атопией, чем без атопии [9]. Поэтому у детей с АР не следует пренебрегать проведением эндо-

скопии носоглотки на предмет наличия аденоидов. Не следует пренебрегать и назначением кожных тестов у детей с аденоидами для исключения АР, особенно при длительном симптоме выраженной назальной обструкции.

Необходимо отметить, что ранний контроль аллергии значительно снижает потребность в хирургическом вмешательстве, т.е. в аденоидэктомии [11]. Сравнительный анализ, проведенный М. Modrzyński и соавт. (2006 г.), показал, что у детей, получавших в течение 3 мес интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и пероральные антигистаминные препараты (АГП) по поводу АР, отмечалось значительное уменьшение клинической симптоматики и размеров аденоидов по сравнению с нелечеными детьми, что объективно подтверждено данными риноманометрии и эндоскопии носоглотки. Данное исследование подтвердило уже имеющиеся в литературе данные о том, что ИнГКС в сочетании с АГП в стандартных дозах позволяют уменьшить гипертрофию аденоидов и устранить симптомы назальной обструкции у детей с АР. Вероятнее всего, именно у этих детей противоаллергическое лечение может быть полезной альтернативой хирургическому вмешательству [13].

Утяжеляют ли аденоиды течение АР? На этот вопрос однозначно можно ответить «да». Доказано, что АР средней степени тяжести и тяжелый среди больных с аденоидами встречается чаще, чем у детей без аденоидов (76,3 и 62,6%; $p=0,005$). Аденоиды не только утяжеляют течение заболевания, но и удлиняют продолжительность обострения АР [14]. Однако в период обострения АР роста заболеваемости аденоидитом не наблюдается [15]. Следует отметить, что больных с АР и аденоидами реже беспокоит зуд в носу, чем детей без аденоидов, зато ведущим симптомом становится заложенность носа. Напротив, БА чаще встречается у детей с АР без аденоидов, чем с АР в комбинации с аденоидами [14].

Существует еще несколько спорных моментов, касающихся сочетания аденоидов и АР. Достаточно распространенным считается мнение о том, что аденоидэктомия утяжеляет течение АР. Например, ретроспективный анализ с участием 404 детей с АР показал, что в 80% случаев аденоидэктомия не оказала значительного эффекта на течение АР. Родители оперированных детей сообщили о сохранении симптомов АР после операции либо о частичном их улучшении в виде снижения частоты респираторных заболеваний и улучшения носового дыхания [16]. Однако авторы другого анализа, напротив, в 79% случаев отметили хороший клинический эффект от операции, причем не только в улучшении носового дыхания, но и в отношении сопутствующего ЭСО [17].

Причиной неудовлетворительных результатов аденоидэктомии считается персистирующее локальное аллергическое воспаление в слизистой оболочке полости носа. Хирургическое вмешательство на глоточной миндалине не излечивает от АР, и сохранение ротового дыхания, храпа, ринореи обусловлено наличием ринита [16, 18]. Поэтому аденоидэктомия не может быть первым этапом лечения детей с АР, требуется медикаментозное лечение. Кроме того, после операции пациенты с АР должны находиться под длительным и более тщательным наблюдением, чем дети без аллергии. Если оперирован ребенок без АР в анамнезе, а после аденоидэктомии у него сохраняются симптомы ринита, храп, заложенность носа, присутствует ротовое дыхание, то это повод для обследования такого пациента на предмет аллергии [16, 18].

Провоцирует ли аденоидэктомия, выполненная в детстве, развитие АР и БА в будущем? На этот вопрос однозначного ответа нет. Авторы крупного ретроспективного анализа, проанализировав судьбу 510 взрослых пациентов с БА (248 человек), АР (205), лекарственной аллергией (82), крапивницей (73), пищевой (24) и профессиональной аллергией (14), из которых 65 (12,7%) человек подверглись аденоидэктомии и/или тонзиллэктомии в раннем детстве, не обнаружили корреляционной связи АР и атопии с перенесенными операциями ($p=0,129$). Однако риск развития

БА увеличивался почти в 2 раза [19]. К аналогичному заключению пришли авторы перекрестного исследования, проведенного в Турции с участием почти 10 тыс. детей в возрасте 13–14 лет. Распространенность БА среди подростков, которые подверглись аденоидэктомии и тонзиллэктомии в раннем возрасте, была достаточно высокой и составила 11,8% [20]. Для объяснения этого факта предлагается гипотеза о том, что увеличение риска БА происходит не из-за хирургического вмешательства, а ввиду частых инфекций верхних дыхательных путей у детей, которые и стали поводом для аденоидэктомии и/или тонзиллэктомии. Несмотря на проведенные операции, некоторые дети продолжают болеть вирусными заболеваниями, которые в дальнейшем провоцируют развитие БА [19].

Таким образом, АР требует контроля симптомов вне зависимости от того, есть у ребенка аденоиды или нет. До оперативного вмешательства на глотке пациент должен быть пролечен от АР. После операции требуется наблюдение за пациентом и коррекция терапии АР.

Аллергический ринит и экссудативный средний отит

Другим коморбидным заболеванием АР, имеющим непосредственное отношение к оториноларингологии, является ЭСО, представляющий собой своеобразную форму воспаления среднего уха, заключающуюся в скоплении и длительном, нередко растянутом на годы носительстве серомуконного или мукозного экссудата за неповрежденной барабанной перепонкой при отсутствии какой-либо инфекции. Чаще болеют дети, причем до двухлетнего возраста [21, 22]. У взрослых возрастных особенностей заболеваемости нет, хотя в старческом возрасте взрослые редко болеют ЭСО [23].

Существует несколько теорий патогенеза ЭСО, но чаще всего его развитие связывают с дисфункцией слуховой трубы, которая обусловлена разными факторами и болезнями: особенностями анатомии слуховой трубы, врожденным или приобретенным зиянием глоточного устья слуховой трубы, курением, аденоидами, частыми острыми респираторными заболеваниями, ринитами и риносинуситами, опухолями, полипами (хоанальный полип) и рубцовыми процессами в носоглотке, системными заболеваниями, сопровождающимися инфильтративными и гранулематозными процессами в полости носа и носоглотке, например гранулематозом Вегенера [24]. ЭСО может быть следствием врожденных аномалий и генетических заболеваний, которые сопровождаются деформациями или некоторыми особенностями анатомии лицевого скелета, например синдромом Дауна, врожденные расщелины лица. В этих случаях дисфункция слуховой трубы и выпот в барабанной полости развиваются в результате расстройства натяжения мышц мягкого неба, что приводит к нарушению фазы открытия слуховой трубы [24]. Одной из возможных причин ЭСО считается гастроэзофагеальный рефлюкс. Его взаимосвязь с ЭСО подтверждается наличием в мукоидном секрете среднего уха пепсина как результата заброса содержимого желудка в слуховую трубу, а также положительным ответом на антирефлюксную терапию [21, 24].

Существует ли связь ЭСО и аллергии, однозначного ответа в литературе нет. В научном сообществе дискуссия по данному вопросу продолжается уже многие годы. В пользу коморбидности этих заболеваний свидетельствует значительная распространенность дисфункции слуховой трубы у детей с АР (25%), а также высокий уровень эозинофильного катионного протеина и секреторного IgE к клещу *Dermatophagoides pteronyssinus* в экссудате среднего уха [25]. Однако есть иные статистические данные, не подтверждающие превалирование ЭСО при АР. Они основаны не только на изучении распространенности ЭСО у больных с АР и без него, но и на данных тимпанометрии и уровня IgE в секрете из барабанной полости [26]. И тем не менее роль АР

в патогенезе ЭСО полностью не исключена, а АР по-прежнему считается неким триггером развития ЭСО.

В тактике ведения пациентов с ЭСО нередко приходится прибегать к хирургическому вмешательству – парацентезу или тимпанодренажу. Операция показана в случаях, когда:

- 1) динамическое наблюдение в течение 3 мес не приносит должных результатов;
- 2) существует риск значительного снижения слуха, развития последствий и осложнений ЭСО;
- 3) имеется повышенный риск развития у ребенка расстройства речи, коммуникации или имеются проблемы с обучением в школе из-за выпота в среднем ухе и снижения слуха [27].

Однако в большинстве случаев перед операцией следует предпринять попытку консервативной терапии. И в тех ситуациях, когда вероятной причиной ЭСО является АР, лечение должно быть направлено на нивелирование симптомов аллергического заболевания.

Современные принципы терапии АР

Основной целью лечения АР является контроль симптомов ринита и улучшение качества жизни больного (нормализация сна, повышение дневной активности, трудоспособности). Выбор медикаментозной терапии определяется следующими факторами: эффективностью, безопасностью и фармакологическими свойствами лекарственного препарата, уровнем и характером его побочных эффектов, возможностями и предпочтениями пациента, его возрастом, способностью следовать выбранной терапии, тяжестью симптомов АР, наличием коморбидных заболеваний, а также характером текущего статуса лечения (пациент не лечился и впервые обратился за медицинской помощью либо уже находится на лечении) [28]. Необходимо учитывать, что в большинстве случаев АР протекает не в легкой форме, а как заболевание средней степени тяжести либо как тяжелое, и на долю таких пациентов приходится 75% случаев, что нередко может потребовать назначения комбинации лекарственных препаратов [29].

Из всего многообразия противоаллергических препаратов основу фармакологической терапии АР составляют антигистамины, как пероральные, так и интраназальные, топические кортикостероиды, антилейкотриеновые препараты. За исключением последних, все перечисленные лекарственные средства имеют самый высокий уровень доказательной эффективности и практических рекомендаций [30, 31]. Стабилизаторы мембран тучных клеток имеют ограниченное применение, лишь при легкой форме интермиттирующего АР и у особой категории пациентов, например у беременных и детей, ввиду их относительной безопасности. Назначение системных кортикостероидов при АР не рекомендуется, а применение моноклональных антител (омализумаб) показано только при тяжелом с неконтролируемым течением АР, в том числе в сочетании с БА.

Согласно последней версии ARIA 2020 (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) алгоритм ступенчатой терапии АР основан на оценке выраженности симптомов, раннем контроле эффективности терапии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и рассмотрении вопроса о целесообразности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) вне зависимости от формы и тяжести течения АР [28]. У первичных пациентов, ранее не получавших лечение, в случае легкой формы АР (ВАШ < 5) предлагается рассмотреть назначение одной из трех позиций: пероральный или интраназальный АГП (ИнаГП), ИнГКС или комбинация ИнГКС и ИнаГП. Эффект следует оценивать в течение 3 дней, и в случае положительной динамики продолжить терапию с возможностью уменьшения объема лекарственной нагрузки. При среднетяжелой или тяжелой форме интермиттирующего АР (ВАШ ≥ 5) выбор лекарственной терапии и контроль симптомов аналогичны предыдущей схеме. При персистирующей форме АР

предпочтение следует отдавать ИнГКС или их комбинации с ИНАГП (ИнГКС+ИНАГП).

Пошаговый алгоритм у пациентов, уже находящихся на терапии по поводу АР, предполагает учет трех основных факторов:

- 1) форма заболевания (интермиттирующая или персистирующая);
- 2) тяжесть симптомов по ВАШ;
- 3) устранен ли контакт с причинно значимыми аллергенами либо элиминационная терапия не проведена.

Выбор препаратов при ВАШ < 5 выстраивается в зависимости от полученных данных: АГП, ИнГКС или ИнГКС+ИНАГП с контролем симптомов в течение 3 дней. При ВАШ ≥ 5 более предпочтительны ИнГКС или комбинация ИнГКС+ИНАГП с контролем симптомов в течение 7 дней.

Пероральные АГП

Пероральные АГП находят широкое применение в лечении АР. При легкой форме заболевания они рассматриваются как препараты 1-й линии выбора, а при тяжелом течении входят в состав комбинированной терапии. Одна из ведущих позиций АГП в лечении АР объясняется их фармакологическим действием – сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам, что обеспечивает снижение выраженности назальных, глазных и кожных симптомов аллергии.

Традиционно пероральные АГП классифицируют на седативные и неседативные. Неседативные АГП включены во все современные российские и зарубежные клинические рекомендации, поскольку имеют значительные преимущества по сравнению с первой генерацией пероральных АГП: высокое избирательное сродство к H_1 -гистаминовым рецепторам, быстрое начало и значительную продолжительность действия (для большинства – не менее 1 сут), низкую способность проникновения через гематоэнцефалический барьер, что обеспечивает отсутствие седативного эффекта, а также тахифилаксии и связи абсорбции с приемом пищи.

Однако отождествление АГП внутри одной группы является серьезной ошибкой [32]. Например, хифенадин (Фенкарол®), одно из производных хинуклидина, исторически считающийся АГП I поколения, Европейским обществом по изучению гистамина (European Histamine Research Society – EHRS) отнесен к неседативным антигистаминам [33]. Наряду с выраженным холинолитическим, ганглиоблокирующим и антисеротониновым воздействиями, которые обеспечивают противозудный, антиэкссудативный и бронходилататорный эффекты, производные хинуклидинов ввиду низкой липофильности не проникают через гематоэнцефалический барьер, не угнетают функцию центральной нервной системы и не потенцируют седативный эффект [32, 34].

По своему действию производные хинуклидина более эффективны по сравнению с аналогичными соединениями, что обусловлено присутствием в молекуле хинуклидина узлового атома азота с дезэкранированной свободной электронной парой, что обеспечивает быстрое соединение с холин- и гистаминергическими рецепторами [35]. Еще одна особенность хифенадина состоит в уникальной способности активировать фермент диаминооксидазу, которая разрушает гистамин и усиливает общий противоаллергический эффект [32]. Все это можно считать научным обоснованием того, что по степени блокады H_1 -рецепторов хинуклидиновые производные сопоставимы с АГП II поколения [35].

Фенкарол®, один из производных хинуклидина, больше известен как препарат для лечения дерматозов и кожного зуда, особенно при неэффективности других АГП [35–37]. Однако холинолитическое и антисеротониновое действие Фенкарола может быть востребовано и при АР, поскольку дополняет его противозудный эффект [32].

Клинический случай

Мужчина 19 лет, студент, обратился на консультацию к оториноларингологу с жалобами на заложенность носа и периодический, очень редко, зуд в полости носа. Чиханья, ринореи, снижения обоняния, конъюнктивита нет. Заложенность носа стал отмечать в летние месяцы, примерно с начала июня, больше по утрам. Болен в течение 3 мес. За этот период эпизодически, но коротким курсом, не более 5–7 дней, использовал назальные спреи с деконгестантом, отмечая кратковременное улучшение носового дыхания. Установить взаимосвязь симптомов ринита с каким-либо аллергеном анамнестически не удалось. Животных в квартире нет. Наследственный анамнез не отягощен. Считает себя соматически здоровым, не курит, занимается спортом, интенсивность спортивных тренировок не сократил. Сон не нарушен. В раннем детстве часто болел острыми респираторными заболеваниями. В 6-летнем возрасте перенес аденоидэктомию.

Стандартный оториноларингологический осмотр не выявил какой-либо патологии со стороны глотки, гортани и ушей. При ригидной эндоскопии полости носа скудное слизистое отделяемое, незначительная деформация перегородки носа в виде девиации влево, отек нижних носовых раковин, слизистая оболочка розовая, ее реакция на вазоконстрикторы положительная. Носоглотка без признаков воспаления и объемных образований.

Предварительный диагноз: хронический ринит. С целью уточнения фенотипа заболевания (АР или неаллергический ринит) проведено обследование в объеме клинического анализа крови, компьютерной томографии околоносовых пазух, кожного аллерготестирования. На компьютерных томограммах патологии со стороны околоносовых пазух и внутриносовых структур не обнаружено, за исключением небольшой девиации перегородки носа без контактной зоны с носовыми раковинами. В клиническом анализе крови – эозинофилия 11%. Скарификационные тесты выявили сенсibilизацию к пыльце сорных трав и клещам домашней пыли рода *D. Pteronyssinus*. По ВАШ пациент оценил выраженность симптоматики ринита в 4 балла. Заключительный диагноз: АР, персистирующий, легкое течение, обострение. В качестве базовой терапии назначен пероральный АГП хифенадина гидрохлорид (Фенкарол®) в дозировке по 50 мг 2 раза в день. Предложено сочетать медикаментозную терапию с ирригацией полости носа слабо гипертоническим раствором. С пациентом проведена беседа о целесообразности элиминационной терапии аллергенов.

В течение первых трех дней больной находился под контролем врача, связь осуществлялась по телефону. Больной отметил улучшение носового дыхания на фоне терапии. Режим приема Фенкарола оставлен в прежнем объеме дозирования. Через 3 нед пациент осмотрен повторно. Носовое дыхание восстановлено полностью. Советов по элиминации аллергенов придерживается. При эндоскопии слизистая оболочка полости носа неотечная. В дальнейшем пациенту под контролем аллерголога проведена АСИТ с хорошим функциональным эффектом и отсутствием обострения АР.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует эффективность перорального АГП хифенадина гидрохлорида (Фенкарол®) в лечении нетяжелого АР смешанной формы. Своевременно проведенная терапия, включающая мероприятия по элиминации причинно значимых аллергенов, адекватную фармакотерапию, АСИТ, позволяет устранить симптомы АР и предотвратить развитие осложнений. Фенкарол® характеризуется хорошей переносимостью, высоким профилем безопасности, редким проявлением побочных эффектов, таких как сухость во рту, сонливость, которые характерны для АГП I поколения. Препарат не обладает кардиотоксичностью, проявляет

антиаритмическую активность и сохраняет свою эффективность даже при длительном применении, не вызывая развития тахифилаксии [35].

Заключение

С научной и практической точек зрения дыхательные пути и уши рассматриваются как единая функционирующая система, имеющая общую анатомическую (слизистая оболочка) и физиологическую (мукоцилиарный клиренс) основу. При АР воспаление не ограничивается только полостью носа. Болезнь редко протекает изолированно, ее тяжесть усугубляется коморбидными заболеваниями, среди которых немалая роль принадлежит ЭСО и аденоидам. Поэтому в междисциплинарной проблеме, каковой является в настоящее время АР, роль оториноларингологов абсолютно не вызывает сомнений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Олайнфарм РУС». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Olainfarm RUS. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Gani F, Cottini M, Landi M, et al. Allergic rhinitis and COVID-19: friends or foes? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022;54(2):53-9. DOI:10.23822/EurAnnACI.1764-1489.234
- Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(14):3183. DOI:10.3390/jcm10143183
- Bousquet PJ, Demoly P, Devillier P, et al. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(4):393-400. DOI:10.1159/000342991
- Zicari AM, Occasi F, Cesoni Marcelli A, et al. Assessing the relationship between serum resistin and nasal obstruction in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(5):127-30. DOI:10.2500/ajra.2013.27.3944
- Thanaviratnanich S, Cho SH, Ghoshal AG, et al. Burden of respiratory disease in Thailand: Results from the APBORD observational study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(28):e4090. DOI:10.1097/MD.00000000000004090
- Черняк Б.А., Воржева И.И. Коморбидные заболевания при аллергическом рините. *Астма и аллергия.* 2017;1:3-7 [Chernyak BA, Vorgeva II. Comorbid diseases in allergic rhinitis. *Asthma and Allergy.* 2017;1:3-7 (in Russian)].
- Morais-Almeida M, Wandalsen GF, Solé D. Growth and mouth breathers. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(1):66-71. DOI:10.1016/j.jped.2018.11.005
- Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(5):694-7. DOI:10.1016/j.ijporl.2015.02.017
- Cho KS, Kim SH, Hong SL, et al. Local Atopy in Childhood Adenotonsillar Hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy.* 2018;32(3):160-6. DOI:10.1177/1945892418765003
- Nuhoglu C, Nuhoglu Y, Bankoglu M, Ceran O. A retrospective analysis of adenoidal size in children with allergic rhinitis and nonallergic idiopathic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2010;28(2-3):136-40.
- Bozkurt G, Dizdar SK, Korkut AY, Coşkun BU. Adenoid Vegetation in Children with Allergic Rhinitis. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2015;53(4):168-72. DOI:10.5152/tao.2015.1359

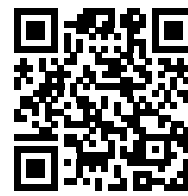
- Marazzato M, Zicari AM, Aleandri M, et al. 16S metagenomics reveals dysbiosis of nasal core microbiota in children with chronic nasal inflammation: role of adenoid hypertrophy and allergic rhinitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:458. DOI:10.3389/fcimb.2020.00458
- Modrzyński M, Zawisza E, Mazurek H. The influence of medical treatment of the perennial allergic rhinitis on the adenoid size in children. *Otolaryngol Pol.* 2006;60(4):543-50 (in Polish).
- Dogru M, Evcimik MF, Calim OF. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(1):209-13. DOI:10.1007/s00405-016-4196-x
- Yang Y, Li X, Ma Q, et al. Detecting epidemiological relevance of adenoid hypertrophy, rhinosinusitis, and allergic rhinitis through an Internet search. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(3):1349-55. DOI:10.1007/s00405-021-06885-4
- Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Strosio G, et al. Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: is adenoidectomy always really useful? *J Biol Regul Homeost Agents.* 2015;29(2 Suppl. 1):58-63.
- Warman M, Granot E, Halperin D. Improvement in allergic and nonallergic rhinitis: A secondary benefit of adenoidectomy in children. *Ear Nose Throat J.* 2015;94(6):220;222;224-7. DOI:10.1177/014556131509400607
- Lee DJ, Chung YJ, Yang YJ, Mo JH. The Impact of Allergic Rhinitis on Symptom Improvement in Pediatric Patients After Adenotonsillectomy. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2018;11(1):52-7. DOI:10.21053/ceo.2017.00500
- Yurtsever N, Soyugit S, Sozener ZC, et al. Is Adenoidectomy and/or Tonsillectomy a Risk Factor for Allergic Diseases and Asthma in Adulthood? *Eurasian J Med.* 2018;50(3):152-5. DOI:10.5152/eurasianjmed.2018.17182
- Akay A, Tamay Z, Hocaoglu AB, et al. Risk factors affecting asthma prevalence in adolescents living in Istanbul, Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2014;42:449-58. DOI:10.1016/j.aller.2013.05.005
- Рахманова И.В., Солдатский Ю.Л., Матроскин А.Т., и др. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании хронического экссудативного среднего отита у детей первого года жизни. *Вестник оториноларингологии.* 2018;83(2):14-6 [Rakhmanova IV, Soldatskii IuL, Matroskin AG, et al. The role of gastroesophageal reflux disease in the development of chronic exudative otitis media in the children during the first year of life. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2018;83(2):14-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201883214-16
- Zernotti ME, Pawankar R, Ansotegui I, et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? *World Allergy Organ J.* 2017;10(1):37. DOI:10.1186/s40413-017-0168-x
- Mills R, Hathorn I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life. *J Laryngol Otol.* 2016;130(5):418-24. DOI:10.1017/S002225116000943
- Atkinson H, Wallis S, Coatesworth AP. Otitis media with effusion. *Postgrad Med.* 2015;127(4):381-5. DOI:10.1080/00325481.2015.1028317
- Passali D, Passali GC, Lauriello M, et al. Nasal Allergy and Otitis Media: A real correlation? *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(1):59-64. DOI:10.12816/0003337
- Yeo SG, Park DC, Eun YG, Cha CI. The role of allergic rhinitis in the development of otitis media with effusion: effect on eustachian tube function. *Am J Otolaryngol.* 2007;28(3):148-52. DOI:10.1016/j.amjoto.2006.07.011
- Rosenfeld RM, Shin JJ, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(1):1-41. DOI:10.1177/0194599815623467
- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-83. DOI:10.1016/j.jaci.2019.06.049
- Шилenkova В.В., Ненашева Н.М. Аллергический ринит: на чем основан выбор лекарственного препарата пациентом? Результаты российского исследования. *Вестник оториноларингологии.* 2021;86(2):54-61 [Shilenkova VV, Nenasheva NM. Allergic rhinitis: what is the patient's choice of drug based on? Russian study's results. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2021;86(2):54-61 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20218602154
- Wise SK, Lin SY, Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis-executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):85-107. DOI:10.1002/alf.22070
- Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):864-79. DOI:10.1016/j.jaci.2018.08.049
- Белан Э.Б., Гутов М.В. Антигистаминные производные хинуклидинов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2010;8(5):76-83 [Belan EB, Gutov MV. Antihistaminic chinculidine derivatives. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2010;8(5):76-83 (in Russian)].
- Tiligađa E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol.* 2020;177(3):469-89. DOI:10.1111/bph.14524
- Лусс Л.В. Антигистаминные препараты для парентерального введения. Фенкарол – первый антигистаминный препарат без выраженного седативного эффекта для парентерального введения. *Российский аллергологический журнал.* 2015;12(1):54-9 [Luss LV. Fenkarol – the first non-sedative antihistamine for parenteral administration. *Russian Journal of Allergy.* 2015;12(1):54-9 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA491
- Орлов Е.В., Меркулова Т.Б., Коннов П.Е. Клинический опыт применения антигистаминных производных хинуклидина в комплексной терапии зудящих дерматозов. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(6):74-81 [Orlov EV, Merkulova TB, Konnov PE. Clinical experience of using antihistamine quinuclidine derivatives in combination therapy of itching dermatosis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya.* 2014;12(6):74-81 (in Russian)].
- Лусс Л.В., Шартанова Н.В. Антигистаминные препараты – производные хинуклидина при аллергических заболеваниях. В чем преимущество? *Терапевтический архив.* 2013;85(1):103-6 [Luss LV, Shartanova NV. Antihistamine drugs, quinuclidine derivatives, in allergic diseases. What is their benefit? *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2013;85(1):103-6 (in Russian)].
- Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Место антигистаминных препаратов в терапии зуда кожи детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2021;3(66):4-16 [Masalskiy SS, Smolkin YuS. Place of anti-histamine in therapy of itching skin of children. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2021;3(66):4-16 (in Russian)]. DOI:10.53529/2500-1175-2021-3-4-16

Статья поступила в редакцию /
The article received:

14.09.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:
24.10.2022



OMNIDOCUTOR.U

Эстеziонейробластома. Ретроспективный анализ 10 наблюдений

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова², М.А. Огнерубова³

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия;

³ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Эстеziонейробластома представляет собой редкое злокачественное новообразование, возникающее из обонятельного нейроэпителия полости носа. Это агрессивная местно-распространенная опухоль. На ее долю приходится от 3 до 6% случаев рака полости носа и околоносовых пазух. Встречается в любом возрасте. В связи с редкостью заболевания единых стандартов лечения нет. Рекомендуются мультимодальный и междисциплинарный подход.

Цель. Представить результаты ретроспективного исследования пациентов с эстеziонейробластомой.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование проведено с использованием базы данных отделений радионуклидной диагностики Центров ядерной медицины с 2012 по 2022 г. Выявлено 10 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом эстеziонейробластомы.

Результаты. Возраст больных от 29 до 67 лет, медиана – 51 год. Мужчин и женщин – поровну. В клинической картине преобладали чувство заложенности носа и различные нарушения обоняния – 8 и 7 пациентов. Опухоль чаще локализовалась в левой половине носа. Для постановки диагноза, оценки распространенности опухолевого процесса и диспансерном наблюдении применяли компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с КТ (ПЭТ/КТ). Стадия А по Kadish выявлена в 2 случаях, а стадия В – у 1 пациента. Преобладала стадия С – 6 больных. Стадия D диагностирована у 1 пациента. Применение ПЭТ/КТ уточняет первичную стадию, эффект терапии, обеспечивает контроль болезни при динамическом наблюдении. Медиана SUVmax для первичной опухоли составила 7,43 (4,3–19,1). Для лечения эстеziонейробластомы применяется мультимодальный подход. Хирургический метод выполнен 4 больным с последующей лучевой терапией. Лучевая терапия проведена на I этапе 3 пациентам, суммарная очаговая доза составила 66 Гр. Полихимиотерапия с последующей радиотерапией применялась в 3 случаях. Длительность наблюдения колебалась от 8 до 108 мес, медиана – 47,5 мес.

Заключение. Эстеziонейробластома является редкой злокачественной опухолью носа. Пик заболеваемости приходится на 50–70 лет. Гендерных различий не выявлено. Основными клиническими симптомами являются заложенность носа – 8 больных и различные нарушения обоняния – 7 пациентов. Основным методом визуализации на этапах диагностики, оценки эффекта и наблюдения является ПЭТ/КТ. При этом чаще всего (6 больных) определяется стадия С по Kadish.

Ключевые слова: эстеziонейробластома, клиника, диагностика, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, лечение

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Огнерубова М.А. Эстеziонейробластома. Ретроспективный анализ 10 наблюдений. Consilium Medicum. 2022;24(9):618–624. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201917

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Esthesioneuroblastoma. Retrospective analysis of 10 observations

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova², Marina A. Ognerubova³

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²PET-Technology, Tambov, Russia;

³Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Esthesioneuroblastoma is a rare malignant tumor arising from olfactory neuroepithelium of the nasal cavity. It is an aggressive local tumor. It accounts for 3 to 6% of cases of nasal and sinus cancer. Occurs at any age. Due to the rarity of the disease, there are no uniform standards of treatment. A multimodal and interdisciplinary approach is recommended.

Aim. To present the results of a retrospective study of patients with esthesioneuroblastoma.

Materials and methods. The retrospective study was carried out using the database of departments of radionuclide diagnostics of Nuclear Medicine Centres from 2012 to 2022. Ten patients with histologically confirmed diagnosis of esthesioneuroblastoma were identified.

Results. Age of patients from 29 to 67 years, median – 51 years. Men and women – equal. The clinical picture was dominated by a sense of nasal congestion and various nose impairments – 8 and 7 patients. The tumor was more often confined to the left side of the nose. Computer tomography (CT), magnetic resonance imaging and positron emission tomography combined with CT (PET/CT) were used for diagnosis, estimation of tumor process prevalence and outpatient observation. Stage A by Kadish was identified in 2 cases, and stage B – in 1 patient. Stage C – 6 patients predominated. D was diagnosed in 1 patient. The use of PET/CT clarifies the primary stage, the effect of therapy, provides disease control during dynamic observation. The SUVmax median for primary tumor was 7.43 (4.3–19.1). A multi-modal approach is used to treat esthesioneuroblastoma. The surgical method is performed by 4 patients with subsequent radiation therapy. Radiation therapy was carried out at the first stage of 3 patients, the total focal dose was 66 Gy. Polychemotherapy followed by radiotherapy was used in 3 cases. Duration of observation ranged from 8 to 108 months, median – 47.5 months.

Conclusion. Esthesioneuroblastoma is a rare malignant nasal tumor. The peak of the disease falls on 50–70 years. No gender differences have been identified. The main clinical symptoms are nasal congestion – 8 patients and various smelling disorders – 7 patients. PET/CT is the main imaging method in the diagnostic, evaluation and observation phases. In this case, most often (6 patients) is determined stage C by Kadish.

Keywords: esthesioneuroblastoma, clinic, diagnosis, positron-emission tomography, combined with computer tomography, treatment

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Ognerubova MA. Esthesioneuroblastoma. Retrospective analysis of 10 observations. Consilium Medicum. 2022;24(9):618–624. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201917

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, заслуженный врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (of Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Введение

Эстеziонейробластома, или обонятельная нейробластома, считается редкой злокачественной опухолью полости носа. Она возникает из чувствительных обонятельных клеток, которые в норме располагаются в верхней части полости носа, включая верхнюю носовую раковину, крышу носа и решетчатую пластинку решетчатой пазухи, и составляет 2–6% среди всех опухолей [1, 2].

Впервые это заболевание описали Berger и Luc в 1924 г. Всего в литературе, по данным С. Schmidt и соавт., на 2014 г. описано 1400 случаев [3]. Причем большинство из них носит характер сообщений о единичных клинических случаях [3–5].

Заболевание наблюдается в различном возрастном периоде. Пик заболеваемости, по мнению некоторых авторов, приходится на возрастной период 50–60 лет [6]. Другие считают, что заболеваемость эстеziонейробластомой носит бимодальный характер. При этом первый пик наблюдается в возрасте 10–20 лет, а второй – между 50–60 годами [1].

Мужчины и женщины заболевают одинаково часто [7]. Тем не менее в литературе существует обратное мнение. Так, С. Schmidt и соавт. (2016 г.) из 11 выявленных больных с эстеziонейробластомой установили преобладание женщин относительно мужчин – 64 и 37% соответственно [3]. В ретроспективном исследовании по изучению прогностических факторов выживаемости у 281 пациента с эстеziонейробластомой выявлена противоположная тенденция – 54,8% мужчин и 45,2% женщин [8].

Эстеziонейробластома является агрессивной опухолью. Как правило, пациенты обращаются уже на стадии местнораспространенного опухолевого процесса. При этом поражение придаточных пазух носа, орбиты и/или основания черепа встречается у подавляющего числа пациентов [9, 10]. Это обусловлено отсутствием специфических клинических проявлений заболевания.

У большинства пациентов (64%) в клинической картине – более одного симптома, среди них наиболее распространены односторонняя заложенность носа (64%), anosmia или гипосмия (45%), носовое кровотечение (45%), ринорея (27%), редко – головные боли [3].

Проведенный Р. Dulguero и соавт. (2001 г.) метаанализ показал, что наиболее частыми симптомами у больных являются односторонняя заложенность носа – 70% и носовые кровотечения – 46% [11].

Общая частота метастазирования в шейные лимфоузлы на момент постановки диагноза и в дальнейшем при динамическом наблюдении колеблется от 5 до 33% [3, 4, 12, 13].

Возврат заболевания при эстеziонейробластоме может произойти в более позднем периоде, как в первичной опухоли, так и шейных лимфатических узлах. По данным различных авторов, частота местных, регионарных и отдаленных метастазов составляет 29–30,7, 16–17,9 и 7,7–17% [4, 11, 14]. В связи с этим важная роль отводится длительному динамическому наблюдению с применением различных методов медицинской визуализации. Среди них основным является позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой [9, 15].

Для стадирования эстеziонейробластомы предложены морфологические и клинические классификации. Последние из них предназначены для прогнозирования и выработки рационального лечения. Классификация Kadish

Таблица 1. Общая характеристика больных с эстеziонейробластомой, n=10

Возраст, лет	Пол	Стадия по Kadish	TNM	Локализация опухоли, полость носа	Длительность наблюдения, мес
42	Мужчина	C	T3N0M0	Справа	36
30	Женщина	A	T1N0M0	Справа	72
64	Женщина	C	T3N0M0	Справа	56
29	Мужчина	A	T1N0M0	Слева	108
63	Мужчина	D	T3N1M1	Слева	36
48	Мужчина	C	T3N0M0	С двух сторон	24
56	Женщина	C	T3N0M0	Справа	8
49	Мужчина	C	T3N0M0	Слева	36
62	Женщина	B	T2N0M0	Слева	84
67	Женщина	C	T3N0M0	Слева	15

предложена в 1976 г., согласно ей в зависимости от отношения опухоли к полости носа, придаточным пазухам и распространения за указанные пределы авторы различают 3 стадии – A, B, C [16]. Позднее в нее включена стадия D при наличии отдаленных метастазов [17].

В 1992 г. Р. Dulguero и соавт. предложили классификацию по системе TNM с учетом состояния первичной опухоли, регионарных лимфоузлов и наличия отдаленных метастазов [18]. Эта система стадирования играет весьма важную роль при прогнозе общей и безрецидивной заболеваемости [2].

Основным методом лечения обонятельной нейробластомы является хирургический, который применяется при различных стадиях. Известно, что опухоль является химио- и радиочувствительной. В связи с этим мультимодальный и междисциплинарный подходы считаются стандартом лечения первичной опухоли. Они обеспечивают контроль над заболеванием и долгосрочную выживаемость [2–4].

Цель – представить результаты ретроспективного исследования пациентов с эстеziонейробластомой.

Материалы и методы

Нами проведен ретроспективный анализ базы данных отделений радионуклидной диагностики Центра ядерной медицины за период с 2012 по 2022 г. За указанный временной интервал выявлены 10 пациентов с диагнозом эстеziонейробластомы, подтвержденным гистологическим исследованием.

Результаты

Как известно, эстеziонейробластома встречается во всех возрастных группах. Согласно полученным данным возраст больных колебался от 29 до 67 лет, медиана составила 51 год. Среди них мужчин и женщин – одинаковое число (по 5 пациентов). Средний возраст мужчин составил 46 лет, диапазон – от 29 до 67 лет, причем 3 из них – в интервале 40–50 лет. У лиц женского пола медиана возраста равна 55 лет, а диапазон – 30–67 лет. В этой группе большая часть пациентов – 3 – приходилась на 6-е десятилетие (табл. 1).

Эндонозальная биопсия является стандартом диагностики эстеziонейробластомы. У всех больных диагноз подтвержден гистологически, а в ряде случаев и иммуногистохимически. В опухоли отмечалась экспрессия хромо-

Антипова Татьяна Сергеевна – врач ООО «ПЭТ-Технологджи», Центр ядерной медицины. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Огнерубова Марина Александровна – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

Tatiana S. Antipova – Doctor, PET-Technology. E-mail: antipovats@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4165-8397

Marina A. Ognerubova – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: gostyaeva.m.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0576-5451

гранина А, синаптофизина, CD56 и нейрон-специфической энолазы (NSE). Индекс пролиферативной активности Ki-67 колебался от 30 до 46%.

Клиническая картина при эстезионейробластоме представлена довольно разнообразными симптомами. Большинство авторов отрицают наличие специфических проявлений болезни, что препятствует ранней диагностике заболевания. Согласно полученным данным время от начала появления первых симптомов до постановки диагноза колебалось от 6 мес до 5 лет.

Самый первый симптом, который отмечали большинство пациентов (8 человек), это односторонняя заложенность носа на протяжении длительного времени. Вторым по частоте клиническим симптомом является нарушение обоняния различной степени выраженности, от ее снижения (гипосмия) – 5 больных, до полной потери (аносмия) – 2 пациента (табл. 2).

Учитывая гистогенез опухоли, физиологическую функцию полости носа, а также частоту встречаемости, считаем целесообразным отнести их к специфическим симптомам проявления эстезионейробластомы.

Другие клинические признаки развиваются при локальном распространении опухоли. Так, при переходе опухолевого процесса на полость орбиты с разрушением стенки и вовлечением ее в процесс у 3 больных наблюдался экзофтальм с развитием косоглазия и нарушением зрения. Интересно отметить, что об этом симптоме в литературе имеются единичные сообщения [18]. По данным ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой переход на орбиту с разрушением медиальной стенки выявлен у 7 пациентов с эстезионейробластомой, причем в 2 случаях процесс двусторонний.

Головную боль отмечали 4 больных, а головокружение – 2 пациента с интракраниальным переходом опухолевого процесса, стадия С по Kadish. Механизм возникновения этих симптомов можно объяснить прорастанием опухоли в переднюю черепную ямку. Согласно полученным данным с помощью ПЭТ/КТ размер их колебался от 1×0,7 до 8,5×10 см с компрессией базальных отделов лобных долей, а в 1 наблюдении – височных долей.

Что касается носовых кровотечений, частота которых, по данным других авторов, колеблется до 40%, мы отметили их только в 2 случаях.

Проведенный временной анализ появления клинических симптомов при эстезионейробластоме позволил установить, что они, к сожалению, не являются начальными проявлениями болезни.

Для оценки распространенности опухолевого процесса при эстезионейробластоме предложены различные системы стадирования. Среди них наиболее популярной является классификация Kadish и по системе TNM. На момент постановки диагноза опухоль локализовалась в полости носа (стадия А по Kadish) у 2 пациентов. Поражение опухолью полости носа и придаточных пазух (стадия В по Kadish) диагностировано в 1 случае. Распространение опухоли за пределы околоносовых пазух и полости носа (стадия С по Kadish) выявлено у каждого 2-го пациента – в 6 наблюдениях, составляя большинство. Наличие отдаленных метастазов в кости (стадия D по Kadish) констатировано у 1 больного.

Согласно классификации стадии TNM первичной опухоли T3 стадия была у 7 пациентов, у 2 больных – T1 и у 1 – T2. Метастазы в шейные лимфатические узлы наблюдались у 1 пациентки.

Эстезионейробластома уже при начальных проявлениях носит распространенный характер и склонна к рецидиву. В связи с этим установление реальной стадии при постановке диагноза в значительной степени предсказывает выживаемость больных.

Для этой цели у больных применялись рентгеновская КТ, магнитно-резонансная томография и ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. Из перечисленных методов медицинской

Таблица 2. Клинические симптомы у больных с эстезионейробластомой (n=10)

Симптомы	Частота
Заложенность носа	8
Гипосмия	5
Головная боль	4
Экзофтальм	3
Косоглазие	3
Снижение зрения	3
Аносмия	2
Головокружение	2
Носовое кровотечение	2
Храп	1

визуализации ПЭТ/КТ позволяет уточнить истинную распространенность опухолевого процесса, особенно при вовлечении придаточных пазух носа, орбиты и интракраниальном переходе в переднюю черепную ямку. Кроме того, с помощью ПЭТ/КТ осуществляется объективная оценка эффекта проводимой терапии на протяжении всего курса лечения.

Ниже нами приведены иллюстрации результатов ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой на этапе диагностики и оценки эффекта проводимой терапии.

Больной Т., 63 года. Жалобы на заложенность носа, снижение обоняния, храп, носовые кровотечения. Первые симптомы появились около 5 лет назад. На протяжении этого времени неоднократно обращался к оториноларингологу. Проводилось длительное консервативное лечение по поводу полипозного риносинусита без эффекта. Выполнена эндоназальная биопсия. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлена эстезионейробластома.

Произведена ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. На фоне неравномерно утолщенной слизистой оболочки клеток решетчатого лабиринта, носовых раковин, верхнечелюстных и лобной пазух определяются гиперметаболические участки размером до 22×13 мм, SUVmax 19,1 – наибольший в области решетчатой пазухи и левой нижней носовой раковины с переходом на левую гайморову пазуху. Дополнительно в левой боковой массе крестца S2 определяется очаг повышенной фиксации радиофармпрепарата (РФП) без структурных изменений размером 15 мм, SUVmax 19,6 (рис. 1).

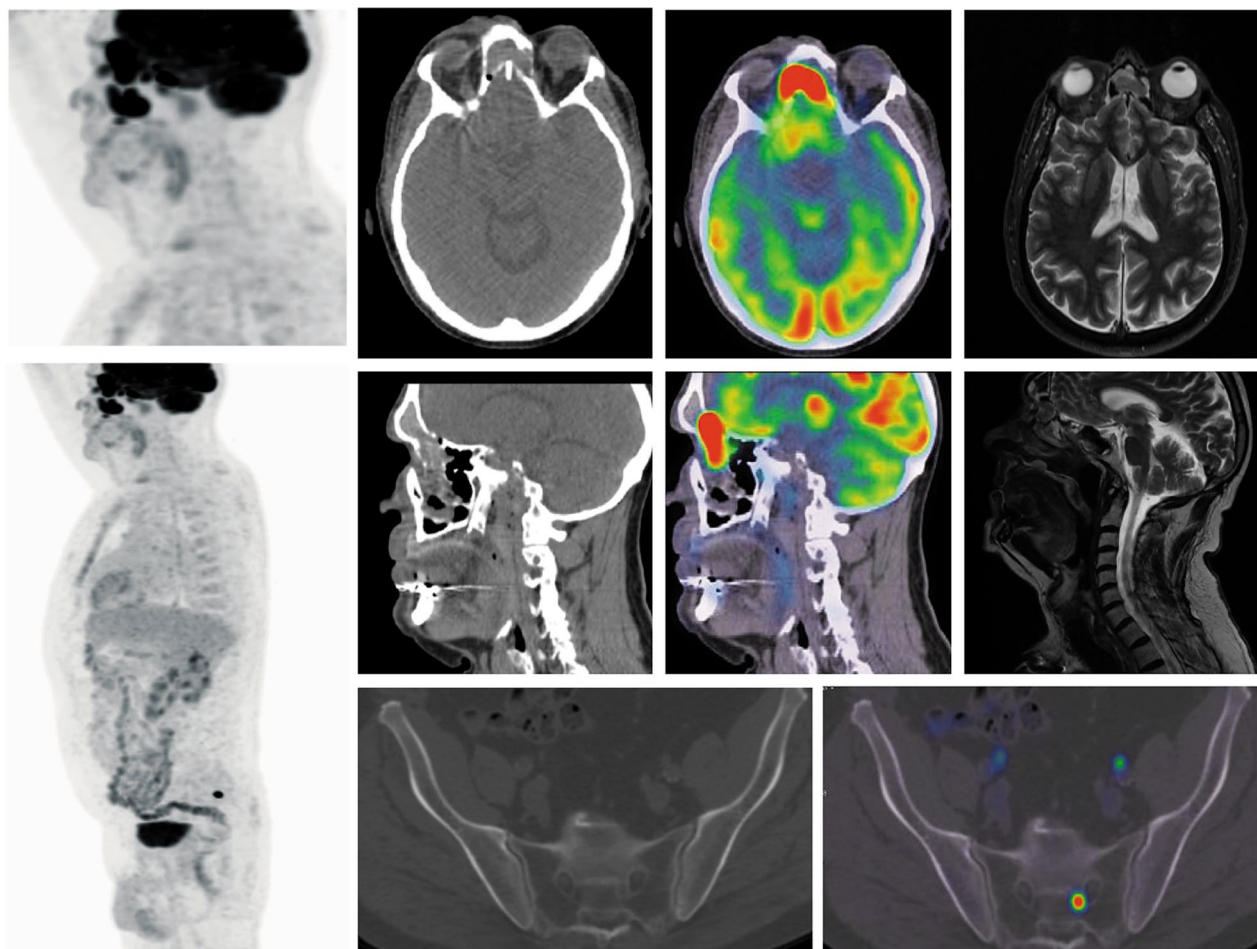
Установлен диагноз: эстезионейробластома T2N0M1, стадия D по Kadish. Метастазы в кости. С учетом распространенности опухолевого процесса назначена лучевая терапия на первичную опухоль с последующей полихимиотерапией.

Пациентка М., 67 лет. Жалобы на заложенность носа, отсутствие обоняния. Отмечает появление заложенности носа около 5 лет назад. С течением времени появились головная боль, экзофтальм слева, снижение зрения, что побудило обратиться к ЛОР-врачу. Произведена эндоназальная биопсия. Гистологически и иммуногистохимически установлена эстезионейробластома.

Выполнена ПЭТ/КТ. В полости носа и носоглотке, клетках решетчатого лабиринта определяется объемное образование мягкотканной плотности с нечеткими границами размером 85×38×73 мм, SUVmax 4,22. Отмечается деструкция медиальной стенки левой глазницы и левой верхнечелюстной пазухи, клеток решетчатого лабиринта, перегородки носа, носовых раковин. Опухоль распространяется через решетчатую пластинку в переднюю черепную ямку, с компрессией базальных отделов лобных долей головного мозга. Признаков бремени болезни в других органах и системах не выявлено (рис. 2).

На основании изложенного установлен диагноз: эстезионейробластома T3N0M0, стадия С по Kadish. Назначена лучевая терапия на первичную опухоль.

Рис. 1. Пациент Т., 63 года. На МРП ПЭТ, аксиальной, сагиттальной КТ и совмещенных ПЭТ/КТ проекциях на фоне неравномерно утолщенной слизистой оболочки клеток решетчатого лабиринта носовых раковин, верхнечелюстных и лобной пазух определяются гиперметаболические участки с повышенным накоплением РФП, SUVmax 19,1. В левой боковой массе крестца S_{II} имеется очаг повышенной фиксации РФП без структурных изменений, SUVmax 19,6.



Проведена лучевая терапия на первичную опухоль, суммарная очаговая доза (СОД) 66 Гр.

Через 8 нед с целью оценки эффекта проведенной терапии выполнена ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой. В полости носа сохраняется объемное образование неправильной формы с четкими неровными контурами размером до 51×31×50 мм (ранее 83×38×77 мм) с повышенным поглощением ФДГ SUVmax 3,81 (ранее SUVmax 4,22), с распространением на ячейки решетчатой кости, носоглотку и переднюю черепную ямку. Медиальная стенка левой глазницы истончена, с нечеткими контурами. Глазные яблоки, зрительные нервы и ретробульбарные пространства не изменены. Эффект расценен как частичная регрессия опухоли (рис. 3).

Различные специальные методы лечения, применяемые для эстезионейробластомы, включают хирургию, химиотерапию, лучевую терапию. Согласно полученным данным после установления диагноза 4 пациентам выполнено хирургическое вмешательство в различном объеме с последующим проведением лучевой терапии в адъювантном режиме. При местно-распространенном опухолевом процессе 3 больным на I этапе назначили полихимиотерапию с включением в схему антрациклинов, цисплатина, ифосфамида, циклофосфана и таксанов в количестве до 6 циклов с последующей радиотерапией. Лучевая терапия использовалась в качестве неoadъювантной при распространенных опухолях в сочетании с химиотерапией в последовательном режиме у 3 больных. СОД составила 66 Гр. После возврата заболевания на различных этапах применяли хирургические операции, лучевую терапию,

а также полихимиотерапию в различных комбинациях. В одном случае при развитии рецидива применяли протонную терапию. Длительность наблюдения составила от 8 до 108 мес, медиана – 47,5 мес.

Полученные данные свидетельствуют о том, что пик заболеваемости эстезионейробластомой приходится на 5–6-е десятилетия жизни. Медиана возраста – 51 год. Гендерных различий не получено. В клинической картине преобладают симптомы заложенности носа и нарушения обоняния, которые, вероятно, следует расценивать как специфические. При вовлечении в опухолевый процесс орбит возможно появление экзофтальма, косоглазия и нарушения зрения. У подавляющего числа пациентов на догоспитальном этапе диагностируется распространенный опухолевый процесс с вовлечением придаточных пазух носа и интракраниальным переходом. Это соответствует стадии С по Kadish, которая наблюдалась у 6 больных. Среди методов медицинской визуализации гибридная технология ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой способствует диагностике истинной распространенности опухолевого процесса, признаков возврата при динамическом наблюдении и оценке эффекта проводимой терапии. Основным методом лечения после постановки диагноза является хирургический с последующей лучевой терапией, а при распространенных процессах – полихимиотерапия и лучевая терапия.

Обсуждение

Эстезионейробластома представляет собой редкую злокачественную опухоль носа, возникающую из обонятельного нейроэпителия, которая встречается с частотой 0,4 случая на

Рис. 2. Пациентка М., 67 лет. На МРП ПЭТ, аксиальных и сагиттальных КТ и ПЭТ/КТ проекциях в полости носа слева и носоглотке, клетках решетчатого лабиринта определяется объемное образование мягкой тканной плотности, с фиксацией РФП, размером 85×38×73 мм. Отмечается нечеткость контуров медиальной стенки левой глазницы и левой верхнечелюстной пазухи, клеток решетчатого лабиринта, перегородки носа, носовых раковин (деструкция). Образование распространяется в переднюю черепную ямку через решетчатую пластинку.

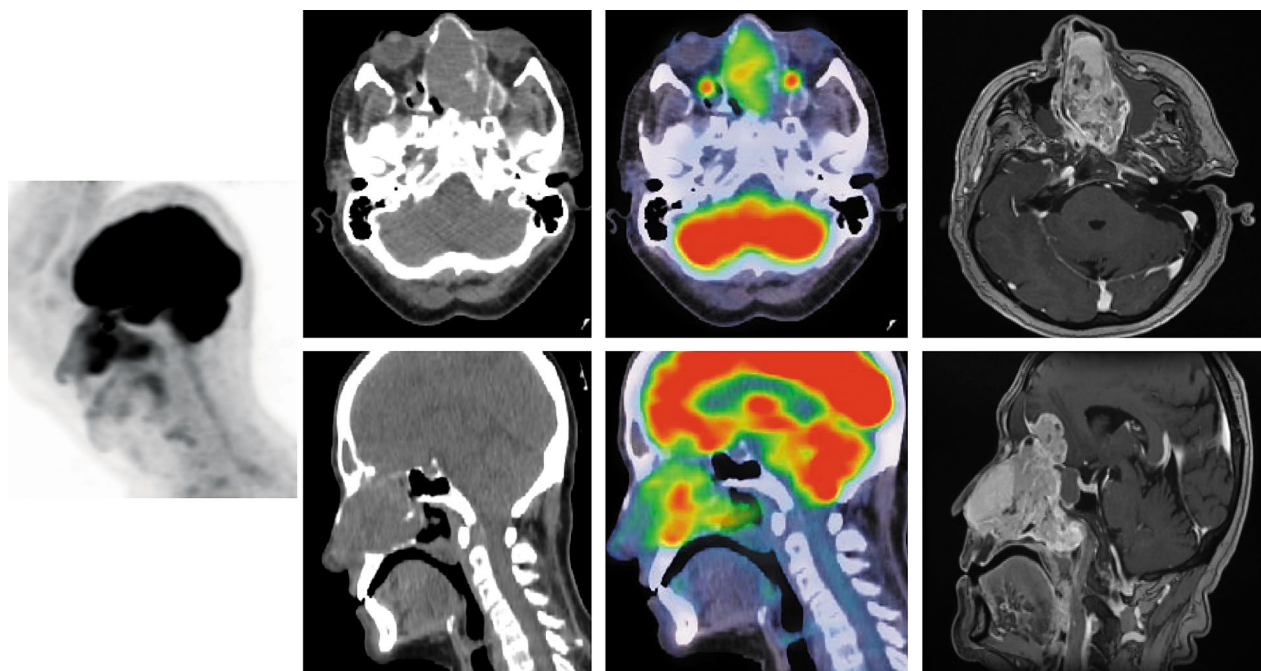
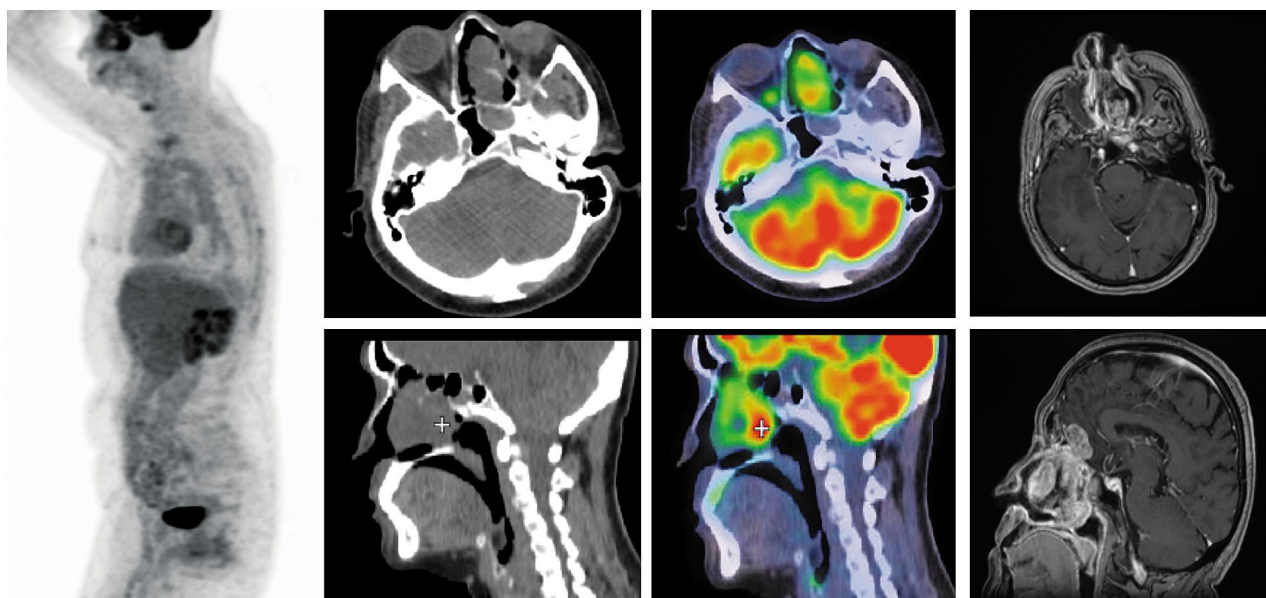


Рис. 3. Пациентка М., 67 лет. Через 8 нед по окончании лучевой терапии, СОД 66 Гр. Частичная регрессия опухоли. На МРП ПЭТ, ПЭТ/КТ на аксиальных и сагиттальных КТ и ПЭТ/КТ проекциях в полости носа сохраняется объемное образование неправильной формы, с четкими неровными контурами, размером до 51×31×50 мм, с гиперметаболизмом ФДГ SUVmax 3,81, с распространением на ячейки решетчатой кости, носоглотку и переднюю черепную ямку.



1 млн человек [19]. Этиология ее неизвестна. За последние годы отмечается рост заболеваемости.

Эстезионейробластома развивается в любом возрасте, чаще у молодых. Медиана возраста на момент обращения составляет от 40 до 70 лет. Половые различия в заболеваемости отсутствуют [13]. Тем не менее на страницах печати существует и противоположное мнение. Так, G. Broich и соавт. (1997 г.) по результатам систематического анализа выявили преобладание мужчин относительно женщин – 53,36 и 46,64% соответственно [1].

В литературе имеются сообщения о пиковом характере заболеваемости [9].

В нашей серии больных – равное число мужчин и женщин. Самому молодому пациенту – 29 лет. Медиана возраста составила 51 год. Средний возраст мужчин равнялся 46 годам, а у женщин – 55. Максимальное число больных наблюдалось на 5–6-м десятилетии.

Согласно полученным данным на каждого больного в среднем приходилось по 3 симптома. Самая распространенная жалоба – чувство заложенности носа – наблюдалась у 8 больных, что обусловлено наличием опухолевой массы в полости носа. Различные виды нарушения обоняния в виде гипосмии и аносмии предъявляли 7 пациентов. Другие симптомы обусловлены распространением опухолевого

процесса в соседние анатомические структуры – орбиту и переднюю черепную ямку. Это экзофтальм, косоглазие и снижение зрения у 3 больных, а также головная боль и головокружение – 6 случаев. Последние симптомы, безусловно, являются поздними, поскольку они обусловлены распространенным опухолевым процессом. Первыми или ранними симптомами мы, как и некоторые другие авторы, считаем заложенность носа и гипосмию. Их следует расценивать как специфические. Длительность симптомов до постановки диагноза колебалась от 6 мес до 5 лет.

В доступной литературе отсутствуют данные о наличии такого количества симптомов у больных с эстезионейробластомой [3].

Метастазы в лимфоузлы шеи при эстезионейробластоме являются важным клиническим фактором прогноза как на момент постановки диагноза, так и в процессе динамического наблюдения [4].

Мы диагностировали морфологически подтвержденные метастазы в шейные лимфатические узлы у 2 больных при постановке диагноза и возврате заболевания в процессе динамического наблюдения.

Наряду с гистологическим подтверждением диагноза у 5 больных проведено иммуногистохимическое исследование. При этом в опухоли отмечалась различная экспрессия хромогранина А, синаптофизина, CD56 и нейрон-специфической енолазы (NSE). Индекс пролиферативной активности Ki-67 колебался от 30 до 46%.

Стадирование опухоли является важным этапом для прогноза и выбора адекватной терапии. С этой целью предложено несколько классификаций. Самая первая из них, которая наиболее часто применяется в клинической практике, – это система Kadish, описанная в 1976 г. Она положена в основу прогнозирования безрецидивной выживаемости. Согласно ей различают 3 стадии. Стадия А, при которой опухоль ограничена полостью носа, стадия В – распространение опухоли в придаточные пазухи носа, стадия С – выход опухоли за пределы указанных образований, включая интракраниальные [16]. Позднее, в 1993 г., А. Morita и соавт. добавили к ней стадию D при наличии отдаленных метастазов [17]. В 1992 г. Р. Dulguerov и соавт. предложили стадирование по системе TNM [18].

Эти классификации тесно коррелируют с общей и безрецидивной выживаемостью. Так, у пациентов со стадией А или В 10-летняя продолжительность жизни 83,4 и 49% соответственно. В случаях распространения опухоли на основание черепа или орбиту – стадия С, она составила 38,6%. При наличии отдаленных метастазов – стадия D, выживаемость равнялась 13,3% [6].

Так, 5-летняя выживаемость при опухолях стадии А колеблется от 75 до 90%, в то время как при стадии С она в 2 раза меньше, составляя 45%. При опухолях высокой степени злокачественности 5-летняя продолжительность жизни равна 25%, а при низкой злокачественности – 80% [20].

Среди морфологических классификаций применяют систему Huams. Согласно этой системе все опухоли делятся на 4 степени – от наиболее дифференцированной (1-я степень) до недифференцированных вариантов (4-я степень). В основу классификации положены особенности архитектуры опухоли, митотическая активность, ядерный полиморфизм, некроз, пролиферация и кальцификация [21].

Согласно полученным данным в большинстве случаев – у 6 пациентов – наблюдался местно-распространенный опухолевый процесс (стадия С по Kadish). Отдаленные метастазы в кости (стадия D по Kadish) отмечены в 1 случае. Локальное поражение полости носа (стадия А по Kadish) выявлено только у 2 больных. Стадия T3 наблюдалась у подавляющего большинства – у 7 пациентов.

Ввиду редкости заболевания на сегодняшний день рандомизированных клинических исследований по разработке оптимальных методов лечения эстезионейробластомы

не проводилось. Оно зависит от особенностей течения заболевания и существующей практики в учреждении. С этой целью применяют хирургическое лечение, лучевую терапию и химиотерапию. Применение 1 метода из перечисленных выше – это прошлое. Современная парадигма лечения заболевания – мультидисциплинарная терапия и междисциплинарный подход [3, 5, 20].

В 2015 г. А. Kane и соавт. опубликовали результаты систематического обзора по 956 пациентам из 205 исследований. Они показали, что 5- и 10-летняя общая продолжительность жизни составила 76 и 64% соответственно [22].

Безусловно, вопрос о возможности хирургического лечения является основным. При небольших локализованных опухолях при отсутствии признаков регионарного метастазирования в шейные лимфоузлы рекомендуется открытая или эндоскопическая резекция опухоли [5, 20]. В последние годы в хирургии эстезионейробластомы широко применяют эндоскопические технологии с использованием трансназального хирургического доступа [23, 24]. При распространенных опухолях вмешательство дополняется проведением лучевой терапии [6]. Показано, что применение послеоперационной лучевой терапии улучшает выживаемость пациентов [25].

Роль химиотерапии, особенно в качестве адъювантной, остается неясной. Среди лекарственных препаратов наибольшей эффективностью обладают платина и ее производные [23, 26]. В клинической практике применяют различные ее комбинации с лучевой терапией.

В случаях, когда хирург считает невозможным выполнение оперативного вмешательства без отрицательного края, целесообразно назначение неоадъювантной лучевой или химиотерапии, включая их сочетание.

Так, К. Miller и соавт. (2020 г.) применили этот метод лечения у 6 пациентов из 61. После лечения у 60% пациентов получен частичный ответ, а стабилизация процесса отмечалась у 2 больных. В последующем 83% больных подвергались радикальному хирургическому вмешательству. При гистологическом исследовании отрицательные края отмечены у 80% пациентов. Авторы считают, что неоадъювантная химиолучевая терапия позволяет выполнить оперативное вмешательство с получением отрицательных краев при местно-распространенном опухолевом процессе [27].

Аналогичной точки зрения придерживаются F. Limaïem и соавт. (2022 г.), они считают, что предоперационная химиолучевая терапия является альтернативной стратегией лечения больных с местно-распространенным опухолевым процессом [2].

Анализ данных позволил установить, что хирургическое лечение выполнено 4 пациентам в различном объеме с последующим проведением лучевой терапии в адъювантном режиме. Такая комбинация в последнее время стала стандартом лечения эстезионейробластомы. Трое больных с местно-распространенным процессом получали полихимиотерапию в сочетании с радиотерапией в последовательном режиме. Лучевую терапию в самостоятельном варианте получили 3 пациента.

Медицинская визуализация имеет решающее значение для адекватной постановки первичного диагноза. Эстезионейробластома обладает различным биологическим поведением от индолентного роста до высокоагрессивного течения. Одной из биологических особенностей эстезионейробластомы является способность к позднему метастазированию, что требует длительного наблюдения с использованием визуализации [15]. Из всех известных методов, применяемых для этих целей, ПЭТ/КТ является методом выбора. По данным S. Broski и соавт. (2012 г.), применение ПЭТ/КТ позволило уточнить стадию процесса у 39% пациентов с эстезионейробластомой. Это прежде всего обусловлено охватом исследования ряда анатомических областей,

где возможно развитие отдаленных метастазов, включая шейные лимфатические узлы [28].

Среднее значение SUVmax по данным литературы составило 4,7, а диапазон – 2,4–12,3 [15, 29].

Имеется корреляция величины стандартизированного коэффициента максимального поглощения при ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой в зависимости от гистопатологической классификации Нуам и при развитии рецидивов [29].

Мы применяли ПЭТ/КТ с 18F-фтордезоксиглюкозой у всех больных как на диагностическом этапе, так и в процессе динамического наблюдения. Всего выполнено 21 исследование. Благодаря ПЭТ/КТ уточнена стадия процесса за счет перехода опухоли на окружающие ткани, включая орбиту и переднюю черепную ямку, а также наличие отдаленных метастазов. Переход опухоли на глазницу с разрушением медиальной стенки мы наблюдали у 7 пациентов, в 1 случае – с двусторонним поражением. Среднее значение стандартизированного коэффициента максимального накопления SUVmax для первичной опухоли составило 7,43, а диапазон – от 4,3 до 19,1.

Заключение

Согласно полученным данным возраст больных эстезионеуробластомой колебался от 29 до 67 лет, медиана – 51 год. Гендерные различия в заболеваемости отсутствуют. В клинической картине преобладают заложенность носа и нарушение обоняния. Стадирование по Kadish при эстезионеуробластоме является приоритетным для персонализированной терапии и прогноза. Большинство пациентов с эстезионеуробластомой имеют местнораспространенный опухолевый процесс – стадия С по Kadish.

При эстезионеуробластоме важное значение имеет длительное наблюдение ввиду развития поздних рецидивов и метастазов. Применение гибридных технологий ПЭТ/КТ позволяет уточнить распространенность опухолевого процесса на диагностическом этапе и при диспансерном наблюдении с целью выявления скрытого метастазирования. Стандартом лечения эстезионеуробластомы является мультидисциплинарный и междисциплинарный подход.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res.* 1997;17:2683-706.
2. Limaïem F, Mas D. Esthesioneuroblastoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539694/#_NBK539694_pubdet_. Accessed: 03.10.2022.
3. Schmidt C, Potter N, Porceddu S, Panizza B. Olfactory neuroblastoma: 14-year experience at an Australian tertiary centre and the role for longer-term surveillance. *J Laryngol Otol.* 2016;131(5):S29-34. DOI:10.1017/S0022215116009592
4. Nalavenkata SB, Sacks R, Adappa ND, et al. Olfactory Neuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;154(2):383-9. DOI:10.1177/0194599815620173
5. Deng H, McDowell MM, Gersey ZC, et al. Esthesioneuroblastoma with recurrent dural metastases: Long-term multimodality treatment and considerations. *Surg Neurol Int.* 2021;12(606).
6. Jethanamest D, Morris LG, Sikora AG, Kutler DL. Esthesioneuroblastoma: a population-based analysis of survival and prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:276-80.
7. Liemann J, Syed M, Held T, et al. Advanced Radiation Techniques in the Treatment of Esthesioneuroblastoma: A 7-Year Single-Institution's Clinical Experience. *Cancers (Basel).* 2018;10(11):457.
8. Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, et al. Importance of Tumor Grade in Esthesioneuroblastoma Survival: A Population-Based Analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(12):1124-9. DOI:10.1001/jamaoto.2014.2541
9. Rimmer J, Lund VJ, Beale T, et al. Olfactory neuroblastoma: a 35-year experience and suggested follow-up protocol. *Laryngoscope.* 2014;124:1542-9.
10. Dias FL, Sa GM, Lima RA, et al. Patterns of failure and outcome in esthesioneuroblastoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:1186-92.
11. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001;2:683-90.
12. Petruzzelli GJ, Howell JB, Pederson A, et al. Multidisciplinary treatment of olfactory neuroblastoma: patterns of failure and management of recurrence. *Am J Otolaryngol.* 2015;36:547-53.
13. McLean JN, Nunley SR, Klass C, et al. Combined modality therapy of esthesioneuroblastoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:998-1002.
14. Bachar G, Goldstein DP, Shah M, et al. Esthesioneuroblastoma: The Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck.* 2008;30:1607-14. DOI:10.1002/hed.20920
15. Fujioka T, Torihara A, Kubota K, et al. Long-term follow-up using 18F-FDG PET/CT for postoperative olfactory neuroblastoma. *Nucl Med Commun.* 2014;35(8):857-63. DOI:10.1097/mnm.0000000000000135
16. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976;37:1571-6.
17. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery.* 1993;32:706-15.
18. Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970–1990. *Laryngoscope.* 1992;102:843-9.
19. Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, et al. Esthesioneuroblastoma: A Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:433-9.
20. Ow TJ, Bell D, Kupferman ME, et al. Esthesioneuroblastoma. *Neurosurg Clin N Am.* 2013;24(1):51-65.
21. Saade RE, Hanna EY, Bell D. Prognosis and biology in esthesioneuroblastoma: the emerging role of Hyams grading system. *Curr Oncol Rep.* 2015;17(1):423.
22. Kane AJ, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. Posttreatment prognosis of patients with esthesioneuroblastoma. *J Neurosurg.* 2010;113:340-51.
23. Bak M, Wein RO. Esthesioneuroblastoma: a contemporary review of diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26:1185-207.
24. Fu TS, Monteiro E, Muhanna N, et al. Comparison of outcomes for open versus endoscopic approaches for olfactory neuroblastoma: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Head Neck.* 2015;30:2306-16.
25. Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth, and rupture of saccular aneurysms: A review. *Neurosurgery.* 1981;8:248-60.
26. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery.* 1998;42:1029-37.
27. Miller KC, Marinelli JP, Janus JR, et al. Induction Therapy Prior to Surgical Resection for Patients Presenting with Locally Advanced Esthesioneuroblastoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2021;82(Suppl. 3):e131-7. DOI:10.1055/s-0039-3402026
28. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, et al. The Added Value of 18F-FDG PET/CT for Evaluation of Patients with Esthesioneuroblastoma. *J Nucl Med.* 2012;53(8):1200-6. DOI:10.2967/jnumed.112.102897
29. Arffa RE, Caballero N, Lanza DC, et al. Positive Correlation of Hyams Histopathologic Grading in Esthesioneuroblastoma to PET/CT Enhancement and Survival Rates. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2016;77:A002. DOI:10.1055/s-0036-1579793

Пути проникновения глюкокортикостероидов из барабанной полости к структурам внутреннего уха

М.Л. Блинова^{✉1}, А.Е. Голованов², В.С. Исаченко¹

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

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше сообщений об успешном применении глюкокортикостероидов для лечения патологии внутреннего уха путем местного – интратимпанального введения. Разрабатывается множество способов доставки лекарственных средств к структурам внутреннего уха. Как известно, системное введение глюкокортикостероидов имеет ряд противопоказаний и большое количество побочных эффектов за счет широкого спектра действия. Экзогенные глюкокортикостероиды нарушают естественный баланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вмешиваясь в систему регуляции отрицательной обратной связи, для полного восстановления которого впоследствии требуется длительное время. Интратимпанальный способ введения глюкокортикостероидов позволяет обойти указанные нежелательные эффекты и в то же время оказать желаемое терапевтическое действие на вестибулярные и кохлеарные структуры внутреннего уха. В отношении действия, оказываемого на структуры внутреннего уха, интратимпанальное применение глюкокортикостероидов оказалось более эффективным по сравнению с системным, что связано с наличием гематоперилимфатического барьера, сравнимого по своей проницаемости с гематоэнцефалическим. Более того, при системном введении для достижения достаточной концентрации препарата в жидкостях внутреннего уха требуются большие дозы стероидов. На сегодняшний день остается достаточно много вопросов в отношении путей, по которым лекарственный препарат проникает к структурам внутреннего уха, принципов распространения препарата внутри кохлеарных жидкостей, а также анатомических препятствий, с которыми можно столкнуться на пути к достижению желаемого терапевтического эффекта. Целью статьи является освещение актуальных на сегодняшний день достижений в области исследований, посвященных путям проникновения лекарственных препаратов, в частности глюкокортикостероидов, к структурам внутреннего уха из барабанной полости.

Ключевые слова: интратимпанальное введение глюкокортикостероидов, мембрана круглого окна, структуры овального окна, внутреннее ухо
Для цитирования: Блинова М.Л., Голованов А.Е., Исаченко В.С. Пути проникновения глюкокортикостероидов из барабанной полости к структурам внутреннего уха. Consilium Medicum. 2022;24(9):626–631. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201907

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Ways of penetration of glucocorticosteroids from the tympanic cavity to the structures of the inner ear: A review

Marina L. Blinova^{✉1}, Andrei E. Golovanov², Vadim S. Isachenko¹

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

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract

To date, in domestic and foreign literature, there are more and more reports of the successful use of glucocorticosteroids for the treatment of pathology of the inner ear by local – intratympanic administration. Many methods are being developed to deliver drugs to the structures of the inner ear. As you know, the systemic administration of glucocorticosteroids has a number of contraindications and a large number of side effects, due to a wide spectrum of action. Exogenous glucocorticoids disrupt the natural balance of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, interfering with the negative feedback regulation system, which requires a long time to fully restore. The intratympanic method of administering glucocorticosteroids makes it possible to bypass the above undesirable effects and at the same time provide the desired therapeutic effect on the vestibular and cochlear structures of the inner ear. With regard to the effect on the structures of the inner ear, intratympanic use of glucocorticosteroids turned out to be more effective than the systemic one, which is associated with the presence of a hematoperilymphatic barrier, comparable in its permeability to the blood-brain barrier. Moreover, when administered systemically, large doses of steroids are required to achieve a sufficient concentration of the drug in the fluids of the inner ear. To date, many questions remain regarding the routes by which the drug penetrates to the structures of the inner ear, the principles of distribution of the drug within the cochlear fluids, as well as the anatomical obstacles that may be encountered on the way to achieving the desired therapeutic effect. The purpose of this article is to highlight the current achievements in the field of research on the routes of penetration of drugs, in particular glucocorticosteroids, to the structures of the inner ear from the tympanic cavity.

Keywords: intratympanic administration of glucocorticosteroids, round window membrane, foramen ovale structures, inner ear

For citation: Blinova ML, Golovanov AE, Isachenko VS. Ways of penetration of glucocorticosteroids from the tympanic cavity to the structures of the inner ear: A review. Consilium Medicum. 2022;24(9):626–631. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201907

Информация об авторах / Information about the authors

Блинова Марина Леонидовна – мл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. наружного, среднего и внутреннего уха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: m.blinova@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-2163-7524

Голованов Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, доц., врио нач. каф. оториноларингологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова». E-mail: lor_vma@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7277-103X

Исаченко Вадим Сергеевич – д-р мед. наук, доц., ст. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: 3162256@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9090-0413

Marina L. Blinova – Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: m.blinova@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-2163-7524

Andrei E. Golovanov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Kirov Military Medical Academy. E-mail: lor_vma@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7277-103X

Vadim S. Isachenko – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: 3162256@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9090-0413

Уже на протяжении более 60 лет глюкокортикостероиды применяют при нарушениях слуха и вестибулярных дисфункциях [1]. Сообщения об интратимпанальном способе доставки лекарств к структурам внутреннего уха стали появляться с 1956 г. [2]. Данный метод оказался более эффективным, чем системное введение стероидов. Это обусловлено уменьшением риска развития системных побочных эффектов, снижением риска повреждения структур и функций внутреннего уха [3].

Известно об успешном местном применении глюкокортикостероидов при острой потере слуха [4–11], болезни Меньера [12–15] или шуме в ушах [16–20]. Интратимпанальное введение препарата является методом, позволяющим достичь более высоких доз глюкокортикостероидов в перилимфе за счет диффузии через мембрану круглого окна [6], а также через структуры овального окна [21].

Доказана способность глюкокортикостероидов модифицировать и обрывать воспалительный каскад, приводящий к гибели клеток [22]. Эффективность глюкокортикостероидов доказана при сосудистой, аутоиммунной, бактериальной, вирусной причинах развития острой сенсоневральной тугоухости. Во внутреннем ухе найдены рецепторы к минералокортикоидам и глюкокортикоидам, это позволило сделать предположение о влиянии стероидов на баланс электролитов во внутреннем ухе, на эндокохлеарный баланс и увеличение кохлеарного кровотока [12]. Кортикостероиды связываются с внутриклеточными рецепторами, обнаруженными во внутреннем ухе, в результате чего происходит регуляция транскрипции специальных генов. Х. Yao и соавт. в 1995 г. провели исследования, в которых доказано влияние стероидов на регуляцию синтеза белка во внутреннем ухе [23]. В 1997 г. D. Lin и соавт. доказали, что глюкокортикостероиды регулируют Na/K секрецию сосудистой полоской, что в свою очередь обеспечивает постоянный уровень внутриулиткового давления [24]. K. Lamm и соавт. в 1998 г. исследовали и доказали эффективность глюкокортикостероидов в предупреждении снижения слуха, полученного в результате акутравмы [25]. В исследованиях, проведенных M. Nagura и соавт. в 1999 г., доказано влияние стероидов на улучшение кохлеарного кровотока [26]. В 2002 г. B. Gloddek и соавт. доказан механизм стероидов, обеспечивающий защиту улитки от каталитов воспаления и цитокинов (интерлейкина-1 и -6), которые повышаются при инфекционном воспалении [27]. В 2003 г. K. Tabuchi и соавт. показали значительное уменьшение явлений кохлеарной ишемии в результате улучшения кохлеарного кровотока [28].

На пути к структурам внутреннего уха существуют следующие анатомические барьеры: между наружным слуховым проходом и полостью среднего уха границей является барабанная перепонка, в свою очередь барабанная полость и лабиринт отделены друг от друга мембранами круглого и овального окон.

Лекарственное вещество при интратимпанальном способе введения в конечном счете должно достигнуть сенсорных и поддерживающих клеток вестибулярной и слуховой систем внутреннего уха, что может произойти посредством его проникновения в жидкости внутреннего уха: эндолимфу и перилимфу, которые в свою очередь уже окружают сенсорные клетки. Доставка лекарственного препарата из полости среднего уха до перилимфы может быть обеспечена путем диффузии через мембрану круглого и овального окон, а также частично через костную капсулу лабиринта. В свою очередь проникновение лекарственного препарата из сосудистой сети в жидкости внутреннего уха достаточно сильно ограничено за счет труднопроницаемого гематоперилимфатического барьера.

До недавнего времени считалось, что основным местом проникновения веществ во внутреннее ухо является круглое окно, ведущее в барабанную лестницу. Проницаемость

мембраны круглого окна достаточно тщательно изучена. Проницаемость же структур овального окна долгое время оставалась без должного внимания. M. Ohashi и соавт. в 2008 г. доказали, что кольцевая связка имеет пористую структуру [29]. В 1981 г. K. Tanaka и соавт. при помощи электронной микроскопии доказали проницаемость структур овального окна: кольцевой связки и подножной пластины стремени [30]. В 2012 г. A. Salt и соавт. продемонстрировано проникновение ионного маркера триметилфениламмония в преддверие через структуры овального окна [31]. Интересным представляется факт, что плотные межклеточные соединения, имеющиеся во внешнем плоском эпителиальном слое мембраны круглого окна, отсутствуют в структурах овального окна, что также способствует более легкому прохождению веществ через овальное окно [32, 33]. Кроме того, в исследованиях, посвященных проникновению гентамицина и гадолиния в структуры внутреннего уха (E. King и соавт., 2011, 2013; J. Zou и соавт., 2012), зафиксирована большая доступность транспорта веществ через овальное окно, нежели через мембрану круглого окна [33–35]. J. Zou и соавт. в 2005 г. в своих исследованиях доказали, что вещества, проникая через мембрану овального окна, преимущественно накапливаются в преддверии [36]. Долгое время существовало мнение, что через овальное окно происходит транспорт веществ в лестницу преддверия, однако его концентрация считалась меньшей по сравнению с поступающей через круглое окно [37, 38]. В последнее время появляется все больше сообщений, посвященных изучению проницаемости мембраны овального окна. В 2017 г. опубликована статья, в которой освещено крупное исследование, проведенное S. Ding и соавт. Они сравнивали пути проникновения наночастиц через овальное и круглое окна и их распределение в вестибулярных и кохлеарных клетках внутреннего уха в результате локального интратимпанального введения препарата морским свинкам *in vitro* и *in vivo*. Данные получали с помощью методов флюоресценции и просвечивающей электронной микроскопии. В результате обнаружено накопление высоких уровней препарата в вестибулярных клетках ампул полукружных каналов, в поддерживающих клетках и темных клетках маточки и мешочка, в то же время в кохлеарных волосковых клетках и эпителиальных клетках обнаружены незначительные уровни препарата. Это исследование позволило сделать вывод о том, что вещества могут проникать непосредственно через структуры овального окна, с последующим распределением и накоплением преимущественно в клетках вестибулярного отдела внутреннего уха. Не менее интересным выводом является то, что проникновение веществ через овальное окно преобладает над проникновением веществ через мембрану круглого окна. Авторы данной статьи подчеркивают, что овальное окно подобно «королевским вратам» является местом проникновения лекарственного вещества к вестибулярному рецепторному аппарату внутреннего уха, и это имеет немаловажное значение при лечении периферических вестибулярных расстройств [21].

Средняя толщина мембраны круглого окна у людей составляет 70 мкм [39, 40]. Мембрана круглого окна состоит из 3 слоев. Внешний, со стороны среднего уха, состоит из одного слоя плотно уложенных низких кубовидных эпителиальных клеток и является продолжением слизистой оболочки, выстилающей среднее ухо [41]. Кубовидные клетки имеют плотные соединения на их поверхности и широкие межклеточные промежутки вдоль их боковых стенок. Средний волокнистый слой представляет собой соединительную ткань, состоящую из фибробластов, фиброцитов, коллагена, эластина, содержит капилляры, лимфатические сосуды и нервы. Обнаружена тенденция к постепенному увеличению количества фибробластов, коллагена и эластических волокон по направлению к внутреннему эпителиальному слою.

Обращенный к перилимфе внутренний слой плоских эпителиальных клеток, состоящий из нескольких рядов тонких клеток, имеющих широкие межклеточные пространства и длинные боковые расширения, является продолжением мезотелиальных клеток барабанной лестницы. М. Goycoolea (2001 г.) отметил, что межклеточные пространства до такой степени широкие, что соединительнотканый слой находится чуть ли не в прямом контакте с перилимфой. По его мнению, «прохождение веществ через мембрану происходит разными путями, природа которых, по-видимому, определяется внешним эпителием мембраны». Это значит, что физиологическая граница формируется не соединительнотканым слоем мембраны круглого окна, а скорее свойствами наружного эпителия [32, 42]. Мембрана круглого окна служит барьером между полостью среднего уха и улиткой и участвует в секреции и всасывании веществ. Проницаемость мембраны круглого окна для различных веществ зависит от многих факторов, таких как размер молекулы вещества [32, 40, 43, 44], его конфигурация, концентрация, растворимость в липидах, электрический заряд частиц вещества [44], а также от «детерминант совместимости» для рецепторов эпителиальных клеток [32]. М. Goycoolea (2001 г.) сообщает, что макромолекулы (ферритин), латексные сферы и везикулы легко диффундируют через цитоплазму и внеклеточные пространства мембраны круглого окна. Это в свою очередь говорит о том, что небольшие молекулы будут вести себя аналогичным образом. Вещества проходят через мембрану круглого окна, либо диффузно через цитоплазму в виде пиноцитотических пузырьков, либо через каналы между клетками в эпителии [32, 40]. На уровне среднего волокнистого (соединительнотканного) слоя клетки пиноцитируют/фагоцитируют эти вещества, которые затем перемещаются к перилимфе и/или проникают в кровеносные или лимфатические сосуды [32].

В 1999 г. опубликована статья, в которой описывается большое исследование, проведенное S. Lorne и соавт. Исследовались концентрации трех вводимых препаратов в кохлеарных жидкостях у морских свинок: раствор гидрокортизона (природный гормон, продуцирующийся корой надпочечников, относится к группе быстродействующих; период полувыведения из плазмы – 0,5–2 ч, период полувыведения из тканей – 8–12 ч), дексаметазон (синтетически полученная фторированная форма природного гидрокортизона, относится к группе длительного действия, медленное разложение и более длительное действие, в 25 раз более активный, чем гидрокортизон; период полувыведения из плазмы – 3–5 ч, период полувыведения из тканей – 36–54 ч), метилпреднизолон (промежуточного действия; период полувыведения из плазмы – 2–4 ч, период полувыведения из тканей – 12–36 ч). Введение препарата производилось перорально, внутривенно и интратимпанально. Сравнивались скорость и степень накопления препарата, продолжительность сохранения значимой концентрации глюкокортикостероидов в жидкостях внутреннего уха. Концентрация препарата в жидкостях определялась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Результаты показали, что самых высоких концентраций во внутреннем ухе удалось достичь путем интратимпанального введения препарата. Средние уровни препарата оставались достаточно высокими и через 6 ч после введения, особенно в эндолимфе. Через 18 и 24 ч препарат все еще обнаруживался в жидкостях внутреннего уха, и в том, и в другом случае в эндолимфе концентрации выше, чем в перилимфе. Результаты данного исследования также свидетельствуют о том, что глюкокортикостероиды подвергаются активному транспорту через мембранозный лабиринт, чтобы достичь эндолимфатического пространства.

А. Mikulec и соавт. (2008 г.) в своих исследованиях доказали, что проницаемость мембраны круглого окна повышается при ее высыхании [45]. Исследования, проведен-

ные на морских свинках, которым выполнялось вскрытие антрума и барабанной полости (за счет чего происходило снижение влажности воздуха в полостях среднего уха), показали повышение проницаемости мембраны круглого окна. С. Kelso и соавт. сообщают о том, что микроперфорации увеличивают проницаемость мембраны круглого окна *in vitro* [46], но даже небольшие перфорации приводят к утечке перилимфы *in vivo*, что в свою очередь влияет на кинетику перилимфы [47]. В своих исследованиях С. MacArthur и соавт. (2013 г.) показали, что в результате среднего отита повышается экспрессия цитокинов, клаудинов соединительнотканного слоя мембраны круглого окна и белков щелевого соединения во внутреннем ухе [48].

В статье, опубликованной в 2021 г., S. Jeong и соавт. представили результаты исследования, в котором сравнивалась концентрация дексаметазона во внутреннем ухе крыс после интратимпанального введения дексаметазона совместно с капратом натрия (1-я группа) и просто интратимпанально введенного дексаметазона (2-я группа). Капрат – жирная кислота с цепью C10, которая обеспечивает усиление проникновения и всасывания молекул через плотные клеточные соединения за счет их временного разрушения и расширения межклеточных щелей, т.е. в результате нанесения капрата натрия на мембрану круглого окна получается полуповрежденная мембрана. В исследовании доказано, что в 1-й группе (т.е. дексаметазон с капратом натрия) дексаметазон достигал своих пиковых концентраций уже через 30 мин и такая концентрация сохранялась еще на протяжении 90 мин. Во 2-й группе время достижения пиковой концентрации дексаметазона в жидкостях внутреннего уха и ее дальнейшего поддержания на таком же уровне оказалось в 2,5 раза ниже [49].

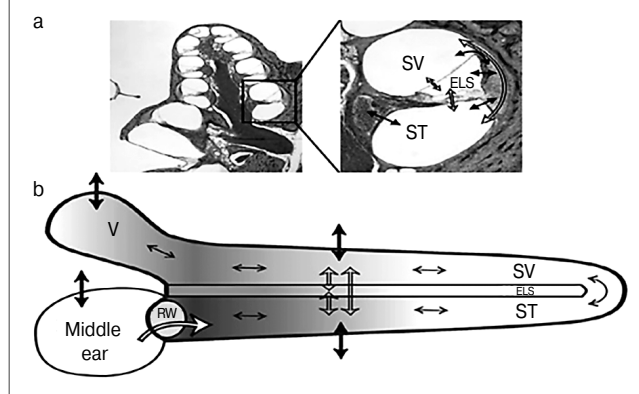
Также при интратимпанальном введении препаратов необходимо учитывать, что на пути к мембране круглого окна могут встречаться анатомические препятствия, ввиду чего ожидаемый результат может быть не достигнут. Н. Silverstein и соавт. эндоскопически обследовали полость среднего уха 41 пациента непосредственно перед интратимпанальным введением лекарств (это пациенты с болезнью Меньера, острой сенсоневральной тугоухостью и шумом в ушах). Они обнаружили, что мембрана круглого окна полностью закрыта у 5, а частично – у 7 человек [50]. К. Alzamil и соавт., обследовав 202 височных кости, в 11% обнаружили волокнистую ткань или жир в области ниши круглого окна, в 21% обнаружена ложная мембрана [51]. В. Crane и соавт. сообщили о результатах обследования среднего уха 8 пациентов, которые в свою очередь решились на диагностическую тимпанотомию из-за отсутствия эффекта от интратимпанального лечения гентамицином при болезни Меньера. У всех 8 пациентов выявлены препятствия (спайки или утолщенные мембраны) [52].

Эти сообщения говорят об относительной распространенности анатомических препятствий для прохождения лекарств к мембране круглого окна.

Распространение веществ во внутреннем ухе происходит неоднородно. Внутреннее ухо представляет собой геометрически сложную структуру. Костная капсула лабиринта изолирует ткани и жидкости внутреннего уха от соседних структур (среднего уха и головного мозга). Внутреннее ухо имеет два потенциальных сообщения со средним ухом через мембрану круглого окна и структуры овального окна. В свою очередь выстилающие изнутри костную капсулу лабиринта клеточные слои эпителиальных и эндотелиальных клеток, их липидные мембраны и плотные межклеточные соединения также служат физиологическим барьером на пути проникновения веществ из полости среднего уха к структурам внутреннего уха [53].

Лабиринты включают перилимфатическое и эндолимфатическое пространства, содержащие соответственно перилимфу и эндолимфу. Перилимфа, заполняющая барабанную

Рис. 1. Схема распределения веществ, проникающих из барабанной полости во внутреннее ухо через круглое окно: а – радиальный обмен; б – продольный путь.



и вестибулярную лестницы, по ионному составу сходна с внеклеточной жидкостью, характеризуется высоким содержанием Na и низким содержанием K. По составу перилимфа барабанной лестницы, вестибулярной лестницы и преддверия имеют различия. Перилимфа вестибулярной лестницы имеет более высокое содержание K [54]. Как предполагалось ранее [55], перилимфа все же не является ультрафильтратом крови, так как обнаружены различия по ее белковому составу с кровью [56].

Эндолимфа – положительно поляризованный раствор с высоким содержанием калия, схожа с внутриклеточной жидкостью. Эндолимфатическое пространство отделяется от перилимфатического пространства клеточными барьерами и плотными межклеточными соединениями [57]. Известно, что состав эндолимфы варьирует от базального завитка к апикальному концу улитки [54]. Эндолимфа характеризуется преобладающим содержанием катиона K⁺. Интересно, что содержание K⁺ и осмолярность эндолимфы выше у основания улитки, чем на апикальном ее конце [58]. За счет этой варибельности градиентов в базальном отделе улитки более высокий потенциал эндолимфатических пространств улитки, чем в ее апикальных отделах [59].

Существует 3 теории производства и оборота эндолимфы:

- «продольная» – согласно этой теории эндолимфа образуется секреторным эпителием улитки и преддверия, а реабсорбируется в эндолимфатическом мешке [60, 61]. За счет такого механизма происходит транспортировка и реабсорбция клеточного «мусора» и высокомолекулярных отходов через эндолимфатический мешок;
- «радиальная», согласно которой эндолимфа продуцируется сосудистой полоской, а мембрана Рейснера фильтрует ее, и, соответственно, жидкости и электролиты проходят из эндолимфы в перилимфу. Также мембрана Рейснера выполняет функцию, отвечающую за ионный обмен и обеспечение постоянства электрического потенциала эндолимфатических пространств улитки [62, 63];
- «динамическая» в свою очередь сочетает в себе и продольную и радиальную теории [64].

Найдены сообщения о том, что перилимфа потенциально имеет следующие источники по отдельности или в сочетании [56, 65, 66]: кровеносные сосуды, которые снабжают внутреннее ухо; цереброспинальная жидкость через улитковый акведук, а также через периваскулярные пространства и оболочки вестибулокохлеарных нервов.

Интересным представляется факт, что жидкости внутреннего уха не «перемещаются» активно, т.е. не «текут» в отличие от большинства других жидкостей организма. Из этого следует, что распространение лекарств, вводимых местно в полость среднего уха, происходит медленно, за счет пассивной диффузии [67, 68]. Скорость распростране-

ния лекарств (коэффициент диффузии) зависит от физических характеристик рассеивающих молекул или частиц, зависит от их молекулярной массы [69].

Существуют следующие принципы распределения веществ во внутреннем ухе при интратимпанальном введении (рис. 1) [68, 70, 71]:

- поперечный путь, или «радиальный обмен» (по отношению к модиолусу, к центральному ядру улитки). Процессы радиального распределения включают проникновение вещества к эндолимфатическому пространству через сосудистую полоску между барабанной и вестибулярной лестницами; через Рейснерову и базилярную мембрану; от барабанной и вестибулярной лестниц к модиолусу. Таким образом, вектор распространения веществ от базального завитка к апикальному происходит относительно модиолуса вверх. Считается, что связь через латеральную стенку улитки между барабанной и вестибулярной лестницами самая быстрая [38, 71, 72];
- «продольный» путь распространения вещества, т.е. по барабанной лестнице через геликотрему в вестибулярную лестницу. Такой путь распространения учитывает изменения размеров лестницы от базального к апикальному концу, поток и диффузию вещества вдоль модиолуса, а также учитывает вклад геликотремы и связь базальной части вестибулярной лестницы с преддверием.

При интратимпанальном введении препарата преобладают процессы радиального распространения вещества.

Проводились многочисленные эксперименты на животных, которые показали, что мембрана круглого окна ведет себя как полупроницаемая мембрана, несмотря на свою трехслойную структуру. Исследовалось много лекарственных средств в отношении проникновения через мембрану круглого окна. Их проникновение в барабанную лестницу оценивали гистологическими методами, путем прямого измерения концентраций либо косвенными методами, такими как влияние на пороги слуха [42].

Известно, что в нормальной, неповрежденной улитке скорость потока эндолимфы и перилимфы крайне мала, поэтому влияние потока на скорость распределения вещества является незначительным по сравнению с диффузией [70, 73].

Клиренс является важным процессом, оказывающим влияние на распределение препарата во внутреннем ухе. За счет клиренса происходит выведение вещества из перилимфы и эндолимфы через сосудистую полоску, находящуюся в боковой стенке улитки и модиолусе. Клиренс включает в себя все процессы, приводящие к снижению концентрации веществ в жидкостях улитки, а именно: проникновение препарата в межклеточные пространства, а также инактивацию применяемого препарата путем метаболизма и связывания с тканями. Баланс между диффузией и клиренсом является ключевым моментом для определения распределения веществ во внутреннем ухе. Высококонцентрированные вещества достаточно быстро диффундируют через мембрану круглого окна в барабанную лестницу и достигают там устойчивого состояния за счет обеспечения постоянной диффузии веществ механизмами клиренса. Вследствие этого препарат накапливается в базальных отделах улитки и может никогда не достичь апикальных отделов. Из этого следует вывод, что скорость продольного градиента препарата при интратимпанальном его введении зависит от скорости очистки перилимфы. Градиенты препаратов исследовались в экспериментах с помощью измерений ионными электродами [67], при помощи компьютерного моделирования [72, 74] и гистологическими методами [75, 76].

По мнению R. Hobbie, S. Plontke и соавт., B. Balough и соавт., изучавших в своих исследованиях изменение концентрации препаратов в перилимфе преддверия, препарат

сначала поступает в базальные отделы барабанной лестницы, затем проникает в вестибулярную лестницу, а уже потом проникает в преддверие согласно радиальным механизмам распространения препарата через мембранные структуры [69, 72, 77, 78].

Заключение

Потеря слуха, шум в ушах и вестибулярные расстройства затрагивают миллионы людей во всем мире. К сожалению, протоколы доставки лекарств (дозировка, сроки, конечные точки) и показатели результатов значительно различаются в разных исследованиях, что свидетельствует об отсутствии консенсуса в этой области. Важно отметить, что на сегодняшний день ни один препарат, включающий кортикостероиды, еще не одобрен для местного применения с указанием лечения заболеваний внутреннего уха. Однако в 2019 г. Американской академией оториноларингологии фонда хирургии головы и шеи дополнены клинические рекомендации в отношении внезапной потери слуха, где рекомендовано интратимпанальное применение глюкокортикостероидов в качестве начальной терапии при возникновении острой сенсоневральной тугоухости у пациентов в течение первых 2 нед [79]. В клинических рекомендациях, принятых на территории Российской Федерации (2021 г.), при развившейся острой сенсоневральной тугоухости в дополнение к инфузионной терапии глюкокортикостероидами по нисходящей схеме альтернативой или дополнением к системному введению глюкокортикостероидов также может быть их местное транстимпанальное или транстубарное применение.

Время, в течение которого препарат остается в среднем ухе, играет важную роль, при этом самые высокие уровни внутрикохлеарного препарата обнаруживаются при непрерывной доставке, а более низкие уровни – при кратковременном применении. Одной из задач развития доставки лекарственных средств во внутреннее ухо на сегодняшний день является разработка безопасных, эффективных и минимально инвазивных систем доставки лекарств.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Trune DR, Canon B. Corticosteroid therapy for hearing and balance disorders. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(11):1928-43. DOI:10.1002/ar.22576
- Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope*. 1956;66:859-70.
- Hoskison E, Daniel M, Al-Zahid S, et al. Drug delivery to the ear. *Ther Deliv*. 2013;4:115-24.
- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: An animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*. 1999;109:1-17.
- Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, et al. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2001;22:475-9.
- Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22:18-23.
- Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;125:142-6.
- Lefebvre PP, Staeker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:698-702.
- Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005;262:131-4.
- Ho HG, Lin HC, Shu MT, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope*. 2004;114:1184-9.
- Plontke S, Löwenheim H, Preyer S, et al. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning of randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(8):830-9.
- Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;481:617-23.
- Shea JJ, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29:353-8.
- Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, et al. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol*. 1998;19:196-201.
- Sennaroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, et al. Transtympanic dexamethasone application in Meniere's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol*. 1999;113:217-21.
- Coles RR, Thompson AC, O'Donoghue GM. Intra-tympanic injections in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol*. 1992;17:240-2.
- Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, et al. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J*. 1996;75:468-71.
- Sakata E, Ito Y, Itoh A. Clinical Experiences of Steroid Targeting Therapy to Inner Ear for Control of Tinnitus. *Int Tinnitus J*. 1997;3:117-21.
- Shulman A, Goldstein B. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control: a preliminary report. *Int Tinnitus J*. 2000;6:10-20.
- Cesarani A, Capobianco S, Soi D, et al. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. *Int Tinnitus J*. 2002;8:111-4.
- Ding S, Xie S, Chen W, et al. Is oval window transport a royal gate for nanoparticle delivery to vestibule in the inner ear? *Eur J Pharm Sci*. 2019;126:11-22. DOI:10.1016/j.ejps.2018.02.031
- Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*. 1998;19:230-5.
- Yao X, Bui WC, Alvarez IM, et al. De novo synthesis of glucocorticoid hormone regulated inner ear proteins in rats. *Hear Res*. 1995;86(1-2):183-8. DOI:10.1016/0378-5955(95)00069-g
- Lin DW, Trune DR. Breakdown of stria vascularis blood-labyrinth barrier in C3H/lpr autoimmune diseasemic. *Otolaryngology*. 1997;117(5):530-4.
- Lamm K, Arnold W. The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear. *Hear Res*. 1998;115(1-2):149-61. DOI:10.1016/S0378-5955(97)00186-X
- Nagura M, Iwasaki S, Wu R, et al. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol*. 1999;366(1):47-53.
- Gloddek B, Lamm K, Arnold W. Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Adv Otorhinolaryngol*. 2002;59:75-83.
- Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, et al. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res*. 2003;180(1-2):51-6. DOI:10.1016/S0378-5955(03)00078-9
- Ohashi M, Ide S, Sawaguchi A, et al. Histochemical localization of the extracellular matrix components in the annular ligament of rat stapediovestibular joint with special reference to fibrillin, 36-kDa microfibril-associated glycoprotein (MAGP-36), and hyaluronic acid. *Med Mol Morphol*. 2008;4:28-33.
- Tanaka K, Motomura S. Permeability of the labyrinthine windows in guinea pigs. *Arch Otorhinolaryngol*. 1981;233:67-73.
- Salt AN, King EB, Hartsock JJ, et al. Marker entry into vestibular perilymph via the stapes following applications to the round window niche of Guinea pigs. *Hear Res*. 2012;283:14-23.
- Goycoolea MV, Lundman L. Round window membrane. Structure function and permeability: a review. *Microsc Res Tech*. 1997;36:201-11.
- King EB, Salt AN, Kel GE, et al. Gentamicin administration on the stapes footplate causes greater hearing loss and vestibulotoxicity than round window administration in guinea pigs. *Hear Res*. 2013;304:159-66.
- King EB, Salt AN, Eastwood HT, et al. Direct entry of gadolinium into the vestibule following intratympanic applications in Guinea pigs and the influence of cochlear implantation. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011;12:741-51.

35. Zou J, Poe D, Ramadan UA, Pyykkö I. Oval window transport of Gd-DOTA from rat middle ear to vestibulum and scala vestibuli visualized by in vivo magnetic resonance imaging. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:119-28.
36. Zou J, Pyykkö I, Bjelke B, et al. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI. *Audiol Neurotol.* 2005;10:145-52.
37. Salt AN, Plontke SK. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neurotol.* 2009;14(6):350-60. DOI:10.1159/000241892
38. Saijo S, Kimura RS. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. *Acta Otolaryngologica.* 1984;97(5-6):593-610.
39. Carpenter AM, Muchow D, Goycoolea MV. Ultrastructural studies of the human round window membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115:585-90.
40. Duan MJ, Zhi-Qiang C. Permeability of round window membrane and its role for drug delivery: Our own findings and literature review. *J Otol.* 2009;4:34-43.
41. Franke K. Freeze fracture aspects of the junctional complexes in the round window membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1977;217:331e337.
42. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:437-47.
43. Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Experimental studies on round window structure: Function and permeability. *Laryngoscope.* 1988;98(6 Pt. 2 Suppl. 44):1-20.
44. Nomura Y. Otological significance of the round window. *Adv Oto Rhino Laryngol.* 1984;33:1-162.
45. Mikulec AA, Hartsock JJ, Salt AN. Permeability of the round window membrane is influenced by the composition of applied drug solutions and by common surgical procedures. *Otol Neurotol.* 2008;29:1020e1026.
46. Kelso CM, Watanabe H, Wazen JM, et al. Microperforations significantly enhance diffusion across round window membrane. *Otol Neurotol.* 2015;36:694e700.
47. Plontke SK, Hartsock JJ, Gill RM, Salt AN. Intracochlear drug injections through the round window membrane: measures to improve drug retention. *Audiol Neurotol.* 2016;21:72e79.
48. MacArthur CJ, Hausman F, Kempton JB, et al. Inner ear tissue remodeling and ion homeostasis gene alteration in murine chronic otitis media. *Otol Neurotol.* 2013;34:338e346.
49. Jeong SH, Kim Y, Lyu AR, et al. Junctional Modulation of Round Window Membrane Enhances Dexamethasone Uptake into the Inner Ear and Recovery after NIHL. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10061. DOI:10.3390/ijms221810061
50. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, et al. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol.* 1997;18:586-9.
51. Alzamil KS, Linthicum FH. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:30-2.
52. Crane BT, Minor LB, Della Santina CC, et al. Middle ear exploration in patients with Meniere's disease who have failed outpatient intratympanic gentamicin therapy. *Otol Neurotol.* 2009;30:619-24.
53. Giepmans BN, van Ijzendoorn SC. Epithelial cell-cell junctions and plasma membrane domains. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788:820e831.
54. Wangemann P, Marcus DC. Ion and fluid homeostasis in the cochlea. In: *Understanding the Cochlea.* Springer Handbook of Auditory Research. Eds GA Manly, AW Gummer, AN Popper, RR Fay. 2017;62:253e286.
55. Schnieder EA. A contribution to the physiology of the perilymph. 1. The origins of perilymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1974;83:76e83.
56. Thalmann I, Comegys TH, Liu SZ, et al. Protein profiles of perilymph and endolymph of the Guinea pig. *Hear Res.* 1992;63:37-42.
57. Jahnke K. The fine structure of freeze-fractured intercellular junctions in the Guinea pig inner ear. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh.* 1975;336:1e40.
58. Sziklai I, Ferrary E, Horner KC, et al. Time-related alteration of endolymph composition in an experimental model of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope.* 1992;102:431e438.
59. Salt AN, Inamura N, Thalmann R, Vora A. Calcium gradients in inner ear endolymph. *Am J Otolaryngol.* 1989;10:371e375.
60. Guild SR. The circulation of the endolymph. *Am J Anat.* 1977;39:57-81.
61. Portmann G. Vertigo. Surgical treatment by opening of the sacculus endolymphaticus. *Arch Otolaryngol.* 1927;6:309-19.
62. Lawrence M, Wolsk D, Litton WB. Circulation of the inner ear fluids. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1961;70:753-76.
63. Naftalin L, Harrison MS. Circulation of labyrinthine fluids. *J Laryngol Otol.* 1958;72:118-36.
64. Lundquist PG. Aspects on endolymphatic sac morphology and function. *Arch Otol Rhinol Laryngol.* 1976;212:231-40.
65. Mrdina JE, Drescher DG. The amino-acid content of perilymph and cerebrospinal fluid from guinea pig and the effect of noise on the amino-acid composition of perilymph. *Neuroscience.* 1981;6:505-59.
66. Manzo RP, Gomez DG, Potts G. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: inner ear pathway. *Acta Otolaryngol.* 1990;109:389-96.
67. Salt AN, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res.* 2001;154:88-97.
68. Salt AN. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;59:140-8.
69. Hobbie RK. *Intermediate Physics for Medicine and Biology.* Springer; New York: 1997, p. 85-90.
70. Ohyama K, Salt AN, Thalmann R. Volume flow rate of perilymph in the guinea-pig cochlea. *Hear Res.* 1988;35:119-29.
71. Salt AN, Ohyama K, Thalmann R. Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. II: Estimation by bolus injection of tracer into the sealed cochlea. *Hear Res.* 1991;56:37-43.
72. Plontke S, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol.* 2002;23:967-74.
73. Salt AN, Thalmann R, Marcus DC, Bohne BA. Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea. *Hear Res.* 1986;23:141-51.
74. Plontke SK, Salt AN. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner ear fluids using computer simulations. *Hear Res.* 2003;182:34-42.
75. Stöver T, Yagi M, Raphael Y. Cochlear gene transfer: round window versus cochleostomy inoculation. *Hear Res.* 1999;136:124-30.
76. Laurell G, Teixeira M, Sterkers O, et al. Local administration of antioxidants to the inner ear. Kinetics and distribution(1). *Hear Res.* 2002;173:198-209.
77. Balough BJ, Hoffer ME, Wester D, et al. Kinetics of gentamicin uptake in the inner ear of Chinchilla langier after middle-ear administration in a sustained-release vehicle. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119:427-31.
78. Hoffer ME, Balough BJ, Kopke RD, et al. Morphologic changes in the inner ear of chinchilla langier after middle ear administration of gentamicin in a sustained-release vehicle. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120:643-8.
79. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss (update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(Suppl. S1):S1-45.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Септический церебральный венозный тромбоз в оториноларингологии. Клинический случай

А.А. Кривопалов^{✉1}, А.Ю. Щербук², Ю.А. Щербук², И.И. Саркисян³, П.А. Шамкина¹, А.И. Глущенко¹

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

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) – нарушение мозгового кровообращения, при котором происходит образование тромба в венозной системе головного мозга с формированием обструкции дурального синуса, одной или нескольких вен головного мозга. Тромбоз церебральных венозных синусов является редким тромбоэмболическим событием, на долю которого приходится 5 случаев на 1 млн среди взрослого населения и около 7 случаев на 1 млн – среди детского, по данным International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. Заболеванию чаще подвержены женщины детородного возраста, что, вероятно, объясняется гормональными изменениями в процессе беременности, родовой деятельности, а также сопутствующим действием оральных контрацептивов. Помимо небольшой распространенности ЦВТ, разнообразия этиологии, диагностику затрудняет и весьма вариабельная клиническая картина заболевания. Клинические проявления ЦВТ очень разнообразны и зависят от распространенности тромбоза, скорости формирования окклюзии вен, возраста пациентов, этиологического фактора. Основным симптомом ЦВТ является интенсивная головная боль (92%) как признак развивающейся внутричерепной гипертензии. В процессе более чем двухлетнего наблюдения определен показатель летальности от ЦВТ – 8,3%, однако более чем в 90% случаях прогноз заболевания благоприятный. Несмотря на это, без своевременного лечения ЦВТ – это потенциально летальное заболевание, поэтому актуальность данной темы не вызывает сомнения.

Ключевые слова: церебральный венозный тромбоз, гиперкоагуляция, венозный стаз, антикоагулянты, антибиотикотерапия

Для цитирования: Кривопалов А.А., Щербук А.Ю., Щербук Ю.А., Саркисян И.И., Шамкина П.А., Глущенко А.И. Септический церебральный венозный тромбоз в оториноларингологии. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(9):632–636. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201910
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Cerebral venous thrombosis in otorhinolaryngology. Case report

Aleksandr A. Krivopalov^{✉1}, Aleksandr Yu. Shcherbuk², Yurii A. Shcherbuk², Irina I. Sarkisyan³, Polina A. Shamkina¹, Alexandra I. Glushchenko¹

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

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

A violation of cerebral circulation, in which a blood clot forms in the venous system of the brain with the formation of an obstruction of the dural sinus, one or more veins of the brain is called cerebral venous thrombosis. Cerebral venous sinus thrombosis (CVT) is a rare venous thromboembolic event, which accounts for 5 cases per 1 million among adults and about 7 cases per 1 million among children, according to the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. Women of childbearing age are more susceptible to the disease, which is probably due to hormonal changes during pregnancy, labor, as well as the concomitant effect of oral contraceptives (leading to hypercoagulation). In addition to the low prevalence of CVT, the variety of etiology, the diagnosis is complicated by the highly variable clinical picture of cerebral venous thrombosis. The clinical manifestations of CVT are very diverse and depend on the prevalence of thrombosis, the rate of formation of vein occlusion, the age of patients, and the etiological factor. The main symptom of CVT is an intense headache (92%) as a sign of developing intracranial hypertension. During more than 2 years of follow-up, the mortality rate from CVT was calculated – 8.3%, however, in more than 90% of cases the prognosis of the disease is favorable. Despite the favorable prognosis, without timely treatment of CVT, this is a potentially lethal disease, so the relevance of this topic is beyond doubt.

Keywords: cerebral venous thrombosis, hypercoagulation, venous stasis anticoagulants, antibiotic therapy

For citation: Krivopalov AA, Shcherbuk AY, Shcherbuk YuA, Sarkisyan II, Shamkina PA, Glushchenko AI. Cerebral venous thrombosis in otorhinolaryngology. Consilium Medicum. 2022;24(9):632–636. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201910

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кривопалов Александр Александрович** – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: krivopalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6047-4924

Щербук Александр Юрьевич – д-р мед. наук, проф., нейрохирург, проф. каф. нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: gkod@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3049-1552

Щербук Юрий Александрович – акад. РАН, д-р мед. наук, нейрохирург, зав. каф. нейрохирургии и неврологии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: 9361661@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1945-6959

Саркисян Ирина Ильинична – канд. мед. наук, доц. каф. пластической и реконструктивной хирургии фак-та послеузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: dr.sarkisyan.ir@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8200-714X

[✉]**Aleksandr A. Krivopalov** – D. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: krivopalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6047-4924

Aleksandr Yu. Shcherbuk – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University. E-mail: gkod@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3049-1552

Yurii A. Shcherbuk – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Saint Petersburg State University. E-mail: 9361661@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1945-6959

Irina I. Sarkisyan – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.sarkisyan.ir@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8200-714X

Введение

В настоящее время ввиду волнообразной персистенции вируса SARS-CoV-2 в популяции сохраняется повышенный риск церебральных венозных тромбозов (ЦВТ), поэтому потребность изучения литературных данных, посвященных теме ЦВТ, остается крайне актуальной. Помимо небольшой распространенности ЦВТ, разнообразия этиологии диагностику затрудняет и весьма вариабельная клиническая картина заболевания.

Эпидемиология

В результате более чем двухлетнего труда коллектива авторов во главе с J. Ferro в 2004 г. произведено крупное мультицентровое исследование International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT), в результате которого установлена частота ЦВТ 5 случаев на 1 млн взрослого населения и 7 случаев на 1 млн детского населения. Более чем в 90% случаев прогноз заболевания благоприятный, летальность от ЦВТ достигает 8,3% [1, 2].

Многие причины способствуют развитию ЦВТ, однако эти факторы риска обычно всегда связаны с тромбогенной триадой Вирхова, которая включает повреждение стенки сосуда, стаз крови в венозном русле и гиперкоагуляцию [1, 3].

По времени появления клинических симптомов ЦВТ различают острый – ≤ 48 ч, подострый – >48 ч – ≤ 30 дней, хронический – ≥ 1 мес. В зависимости от наличия инфекционной причины церебрального тромбоза его делят на септический (сЦВТ) и асептический. Венозный тромбоз, возникший на фоне первичного инфекционно-воспалительного заболевания, называют септическим. Среди патологии органов головы и шеи основными этиологическими факторами ЦВТ могут выступать гнойно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы, среднего уха, околоносовых пазух, наружного носа и мягких тканей лица.

Клиника

Клинические признаки ЦВТ очень разнообразны, основным симптомом является стойкая головная боль (92%) как признак нарастающей внутричерепной гипертензии. Интенсивность жалоб зависит от протяженности тромбоза, стремительности формирования окклюзии вен, соматического состояния пациента. Далее по частоте встречаемости следуют слабость, невозможность или ограничение при выполнении определенных движений, изменение тонуса мышц, мышечный дисбаланс – 42%, внезапные приступы непроизвольных мышечных сокращений – 37% (в том числе эпилептический статус – 13%), двигательное возбуждение и аффективное расстройство – 25%, афазия – 18%, нейроофтальмопатия – 13%, угнетение сознания – 13%, центральное нарушение иннервации внутричерепных нервов, шум в ушах – 12%, нарушения чувствительности – 11%, ригидность мышц затылка – 5%, вестибуло-мозжечковые нарушения, изменение в эмоционально-волевой сфере – 1% [2, 4, 5].

В отдаленном периоде чаще всего рецидивирующий характер носила головная боль (14%) и судорожный синдром (11%).

В зависимости от топика пораженного венозного синуса выделяют следующую характерную совокупность жалоб [1, 3]. ISCVT определило частоту возникновения ЦВТ в различных местах венозного русла: поперечный синус – 86%, верхний сагиттальный синус – 62%, прямой синус – 18%, кортикальные вены – 17%, яремные вены – 12%, вена

Галена и внутренняя мозговая вена – 11% [1, 3]. При развитии тромбоза в верхнем сагиттальном синусе на первый план выступают головная боль, повышение внутричерепного давления, отек диска зрительного нерва, двигательные нарушения, судороги, в верхнесагиттальном синусе – головная боль, повышение внутричерепного давления, отек диска зрительного нерва, двигательные нарушения, судороги, отек кожи головы, набухание поверхностных вен головы. Поперечный синус: симптомы, связанные с предрасполагающим заболеванием (например, средний отит, мастоидит), конституциональные симптомы (слабость, лихорадка, тошнота), гемиплегия, афазия, контралатеральная слабость. Пещеристый синус: птоз, хемоз глазного яблока, боль в области орбиты, нарушение функций III, IV, VI, V (I ветвь) пар черепных нервов. Если поражение сформировалось в глубокой венозной сети (внутренняя мозговая вена, вена Галена, прямой синус), то присутствуют признаки инфаркта таламуса или базального ганглия, быстрая неврологическая декомпенсация.

Диагностика

Пациентам с ЦВТ следует провести ряд клинических исследований, включая общий анализ крови, комплексную биохимическую панель и коагуляционный профиль. Эти тесты помогают выявить сопутствующие этиологические факторы риска ЦВТ. Люмбальная пункция может быть выполнена для исключения других причин, таких как внутричерепные инфекции. В стандарты обследования внесены компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография в стандартных режимах, по которым можно определить отек мозга, очаги некротических изменений в ткани мозга, дефект наполнения в области слияния синусов («полая дельта») – контрастирование по периферии тромба в синусе, исчезновение нормального сигнала пустоты, усиленный сигнал от тромбированных кортикальных вен («симптом шнура»), спонтанное затенение в проекции верхнего сагиттального синуса из-за наличия свежей свернувшейся крови («симптом плотного треугольника») внутри кортикальных вен [1, 6, 7].

Компьютерная томографическая ангиография и duplexное сканирование артерий обнаруживают отсутствие контрастирования тромбированного дурального синуса. Тромбированный синус не заполняется контрастным веществом и окружен расширенными венозными коллатеральными [6, 8].

В настоящее время к стандартам лечения ЦВТ относят устранение этиологических причин и факторов риска, назначение антикоагулянтной терапии (АКТ). Кроме того, в последние годы при тромбозе мозговых вен и венозных синусов применяются инструментальные методы удаления тромбов из центральных венозных синусов – тромбэктомия и декомпрессивная трепанация черепа, что оказывает положительный эффект на выживаемость пациентов [9, 10].

Ранее основой лечения ЦВТ являлся гепарин с последующим переходом на варфарин. Обычная схема введения гепарина в острой фазе заболевания составляла 5000 ЕД внутривенно болюсно, затем внутривенное капельное введение 1000 ЕД/ч (в сутки 20–40 тыс. ЕД). По окончании острого периода заболевания рекомендовалось перевести пациента на пероральный прием варфарина (в среднем 8–12 мес) [1, 11].

В настоящее время вариантом выбора для лечения ЦВТ являются пероральные антикоагулянты (ПОАК), эффек-

Шамкина Полина Александровна – мл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: p.s.ent@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4595-365X

Глуценко Александра Ивановна – аспирант, ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: nocturne4@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5209-7869

Polina A. Shamkina – Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: p.s.ent@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4595-365X

Alexandra I. Glyshchenko – Graduate Student, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: nocturne4@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5209-7869

тивность и безопасность которых подтверждены многочисленными исследованиями.

Одна из первых работ, посвященных применению ПОАК при ЦВТ, опубликована в 2015 г. С. Herweh и соавт. Исследование проводилось с 1998 по 2014 г., в нем приняли участие 99 пациентов, 97% из которых получали ПОАК в среднем в течение 7 мес. Полная реканализация была достигнута у 57,6%, частичная реканализация – у 29,3%, отсутствие реканализации – у 13,1% пациентов. Среднее время до частичной реканализации составило 4 мес, до полной – 6 мес. По результатам 8-месячного наблюдения у 91,8% пациентов определялся хороший результат по клиническому течению. В течение всего периода наблюдения не отмечено серьезных геморрагических осложнений и рецидивов ЦВТ [12].

В практике ЛОР-врача сЦВТ является угрожающим жизни пациента осложнением. Во время курации пациента с длительным воспалительным процессом в околоносовых синусах или полостях среднего уха оториноларинголог всегда помнит о внутричерепных и орбитальных осложнениях.

До момента широкого распространения антибиотикотерапии сЦВТ был широко распространен и считался смертельным осложнением. Несмотря на современные методы диагностики и лечения, сЦВТ не уходит из практики врачей, более того, с улучшением качества инструментального обследования и приходом новой COVID-19-инфекции частота выявляемости снова начала расти. Согласно исследованию ISCVT инфекционные процессы, локализованные в области головы и шеи, являются этиологической причиной развития сЦВТ в 8,2% случаев [1, 3].

Согласно данным литературы в странах с развитой экономикой встречаемость синус-тромбозов в общей структуре гнойно-воспалительных рино- и отогенных внутричерепных заболеваний составляет 7,9%, в странах с развивающейся экономикой – 19,8%. Госпитальная летальность при ЛОР-ассоциированных синус-тромбозах составляет 31,6% [13, 14].

Наиболее часто поражается сигмовидный синус, что связано с гнойным средним отитом, мастоидитом [14]. Кроме того, развитие сЦВТ более характерно для детского возраста. Согласно результатам эпидемиологического исследования в США у 40% пациентов педиатрического профиля с ЦВТ выявлена инфекционная этиология заболевания [14].

Точный механизм формирования септического тромбоза венозного синуса головного мозга до конца не уточнен. Принято считать, что по эмиссарным венам из венозных коллекторов области головы и шеи инфекционный агент прямым путем может влиять на развитие ЦВТ у пациентов с наличием предрасполагающих факторов, в первую очередь врожденной или приобретенной тромбофилией [15].

Этиологически сЦВТ вызывают как бактериальные, так и вирусные, грибковые и паразитарные заболевания [16].

Staphylococcus aureus является наиболее часто идентифицируемым инфекционным агентом, который обнаруживается в 60–70% случаев. Реже встречаются стрептококки (в том числе *Streptococcus pneumoniae*), грамотрицательные бактерии, анаэробы. В литературе отмечаются случаи септического тромбоза кавернозного синуса, вызванного *Mycobacterium tuberculosis*. В последние годы все чаще выявляется метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA) [15–17].

Среди грибковых этиологических факторов как причин сЦВТ в основном выявляют *Aspergillus fumigatus*, *Rhizopus species*, *Mucormycosis* [15–19].

Клиническая картина сЦВТ неспецифична и может одновременно сочетать симптомы поражения вовлеченных в патологический процесс органов и систем. К ведущим клиническим проявлениям заболевания относятся общеинфекционный синдром, синдром системной воспалительной реакции (ССВР), синдром воспалительного поражения ГМ [14, 20].

Симптомокомплекс первичного очага инфекционного процесса в большинстве случаев маскируется клиникой развившихся внутричерепных осложнений [15, 21].

Лечение

Лечение сЦВТ происходит по следующим направлениям: санирующее вмешательство, назначение антибактериальной (АБТ) и тромболитической терапии.

Первым этапом производится хирургическая санация очага инфекции, которая в зависимости от этиологии ЦВТ заключается во вскрытии околоносовых пазух, полостей среднего уха, ячеек сосцевидного отростка, очагов деструкции костной ткани височной кости, орбитальной зоны, области поражений мягких тканей лица. Кроме того, по показаниям в ходе хирургической санации возможно вскрытие пораженного венозного синуса и выполнение тромбэктомии [14, 15, 20].

Препаратами выбора при стартовой АБТ являются препараты, обладающие высокой противомикробной активностью, проникающие через гематоэнцефалический барьер: цефалоспорины III–V поколений, комбинированные препараты (цефоперазон + сульбактам), аминогликозиды, антианаэробные препараты. Парентеральное применение АБТ длительное – до 3–4 нед, кроме того, возможно внутриартериальное, эндолумбальное введение антибиотиков по показаниям [1, 14, 21].

Клинический случай

Пациент К., 16 лет, госпитализирован в многопрофильный специализированный стационар с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, интенсивную головную боль, тошноту, рвоту, боли в левом глазу, двоение в глазах. Из анамнеза: ребенок-инвалид, умственная отсталость легкой степени. Хронический отит диагностирован 6 лет назад, частое гноетечение, в течение последнего года лечение не получал. При поступлении: сознание ясное, температура тела 38,1°C, симптомы раздражения мозговых оболочек. При ЛОР-осмотре: мягкие ткани в левой заушной области умеренно отечны, надавливание на площадку сосцевидного отростка болезненно, оторрея (сливкообразный гной из наружного слухового прохода). Отомикроскопия: кожа наружного слухового прохода отечна, барабанная перепонка гипертрофирована, утолщена, краевой дефект в передне-верхнем квадранте, холестеатома, гнойное отделяемое. При осмотре офтальмолога: visus OD=1,0; OS=0,6, отек век, конъюнктивы, экзофтальм слева, нарушение подвижности глазного яблока, офтальмоскопия: отек дисков зрительного нерва.

Консилиум (оториноларинголог, нейрохирург, невролог, реаниматолог, терапевт, клинический фармаколог, офтальмолог): комплексная оценка общего состояния больного: шкала Глазго – 15; SOFA – 1; APACHE II – 1; риск летального исхода по шкале APACHE II – 3,3. С учетом результатов КТ височных костей, ГМ (рис. 1) установлен диагноз: хронический эпитимпанит слева, холестеатома, мастоидит, отогенный менингоэнцефалит, тромбоз кавернозного, сигмовидного, поперечного синусов, субдуральный абсцесс задней черепной ямки, ССВР.

Экстренное хирургическое лечение. Оториноларинголог: радикальная операция на левом ухе, операционные находки: обширная полость деструкции, заполненная холестеатомой, разрушение «угловых» и «пороговых» клеток. В процессе удаления патологически измененных тканей обнажена стенка сигмовидного синуса, покрытая грануляциями. Определяется дефект стенки синуса (0,1×0,2 см) с гнойным отделяемым. Совместно с нейрохирургом просвет синуса вскрыт, выполнена тромбэктомия. Нейрохирургический этап операции: трепанация задней черепной ямки с удалением субдурального абсцесса, установкой

Рис. 1. КТ височных костей в аксиальной проекции (а–с) и ГМ без контрастирования в аксиальной проекции (d–g) пациента К., 16 лет. Диагноз: хронический эпителимпанит слева, холестеатома, мастоидит, отогенный менингоэнцефалит, тромбоз кавернозного, сигмовидного, поперечного синусов, субдуральный абсцесс задней черепной ямки, ССВР. Определяется инфекционная деструкция с истончением и аррозией задней грани пирамиды височной кости – *стрелка* (а), тотальное отсутствие воздушности ячеек левого сосцевидного отростка (b, c), обширная зона деструкции с образованием полости (*стрелки*), заполненной мягкотканым содержимым. На КТ ГМ определяются утолщение, извитость вен орбиты, левосторонний экзофтальм (d, e), повышение интенсивности сигнала в проекции левого сигмовидного и поперечного синусов (d, e – указательные *стрелки*), отек вещества ГМ, левой гемисферы мозжечка со смещением срединных структур ГМ. По ходу намета мозжечка определяется неправильной формы гипоинтенсивная зона (12–16 ед. Н), субдуральный абсцесс (f, g указательные *стрелки*); в левом полушарии мозжечка определяются гипоинтенсивные участки вещества ГМ (очаги энцефалита).

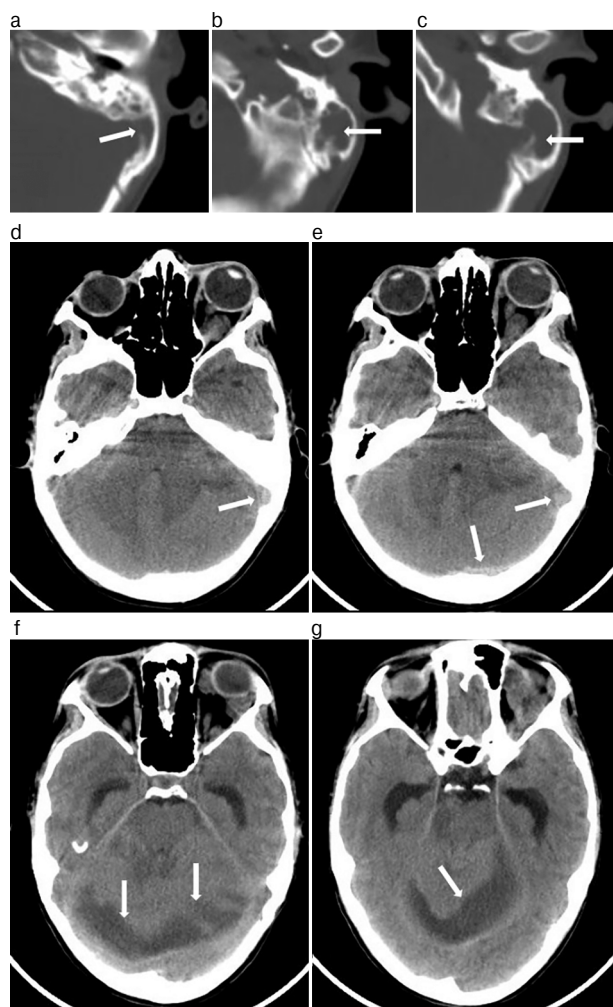
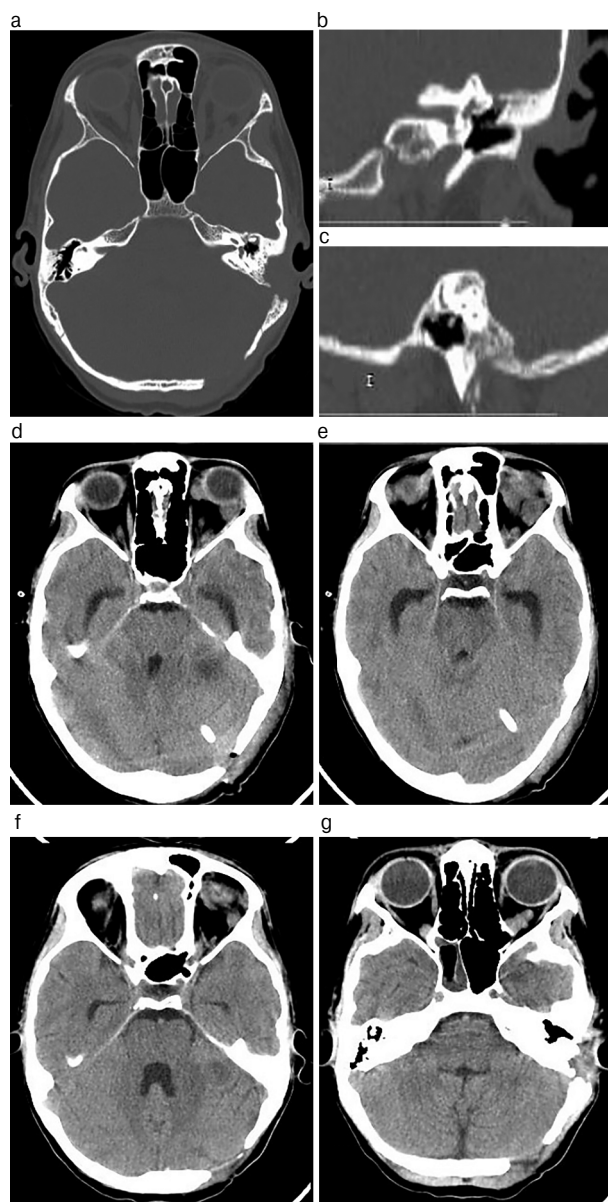


Рис. 2. КТ височных костей в аксиальной проекции (а), коронарной проекции (b) и сагиттальной проекции (с) и ГМ без контрастирования в аксиальной проекции (d, g) пациента К., 16 лет, выполненные после хирургической санации очагов инфекции. Послеоперационные полости среднего уха и сосцевидного отростка без воспалительных явлений (а, b). На КТ ГМ, выполненных в динамике через 5 дней после оперативного лечения (d, e), жидкостных образований не выявлено, отек вещества ГМ, смещение срединных структур умеренно выраженные. На КТ ГМ, выполненных на 17-е сутки после хирургической санации очагов инфекции (f, g), образований, смещения срединных структур ГМ не выявлено.



проточно-промывного дренажа. Установка катетера в устье общей сонной артерии при пункции поверхностной височной артерии по Сельдингеру. Интенсивная терапия пациента в отделении реанимации 6 сут. АБТ: цефтриаксон 4,0 г в сутки внутриаартериально при помощи инфузата поточным методом: основа инфузата – 0,9% раствор хлорида натрия с добавлением гепарина, спазмолитиков. Продолжительность инфузии 5 сут.

При динамических КТ-исследованиях височных костей, ГМ, выполненных через 5 дней после оперативного лечения, – динамика положительная (рис. 2). Исход лечения – выздоровление.

Заключение

В настоящее время, помимо устранения всех этиологических причин, при выявленном сЦВТ рекомендуется назначение АКТ, приводящей к предотвращению роста тромба, профилактике развития тромбоза глубоких вен и восстановлению проходимости пораженного сосуда.

Ранее применение антикоагулянтов в лечении инфекционных ЦВТ вызывало споры, что было связано с потенциальными рисками внутримозговых и/или системных кровоизлияний. Однако на сегодняшний день определено, что вероятность развития кровоизлияния на фоне применения антикоагулянтов при сЦВТ крайне низка, и нет

доказанной информации по увеличению смертности при комбинированной АБТ и АКТ. Наоборот, наблюдается тенденция к снижению заболеваемости при использовании тромболитических препаратов совместно с антибиотиками на ранних стадиях [6, 10].

По данным Европейской федерации неврологических обществ, Американской ассоциации кардиологов оптимальным вариантом АКТ является применение низкомолекулярного/нефракционированного гепарина в остром периоде ЦВТ [1, 2].

Однако в последнее время для терапии сЦВТ активно применяются ПОАК, как в переходном варианте от гепаринотерапии, так и в качестве самостоятельных антикоагулянтных препаратов.

Таким образом, в настоящее время применение ПОАК в качестве лечения асептического и септического ЦВТ широко распространено. Данный вариант АКТ еще не внесен в стандарты лечения пациентов с ЦВТ, но с учетом обширной литературной базы и положительного опыта клинических испытаний можно сделать вывод о хорошей переносимости, высокой эффективности применения препаратов ПОАК в лечении тромбозов венозных синусов ГМ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Ferro JM, Canhao P, Stam J, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664-70. DOI:10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
2. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2011;42:1158-92. DOI:10.3109/9780203996942-29

3. Agrawal K, Burger K, Rothrock JF. Cerebral Sinus Thrombosis. *Headache*. 2016;56(8):1380-9. DOI:10.1111/head.12873
4. Глебов М.В., Максимова М.Ю., Домашенко М.А., и др. Тромбозы церебральных венозных синусов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011;5(1):4-10 [Glebov MV, Maksimova MYu, Domashenko MA, et al. Cerebral venous sinus thrombosis. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2011;5(1):4-10 (in Russian)].
5. Тибеккина Л.М., Шумакова Т.А., Николаева А.А., Щербук Ю.А. Неотложная диагностика церебральных венозных тромбозов. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(5):18-25 [Tibekina LM, Shumakova TA, Nikolaeva AA, Shcherbuk YuA. Urgent diagnostics of cerebral venous thrombosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(5):18-25 (in Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2016-175-5-18-25
6. Максимова М.Ю., Дубовицкая Ю.И., Брюхов В.В., и др. Диагностика тромбоза мозговых вен и венозных синусов. *РМЖ*. 2017;21:1595-601 [Maksimova MYu, Dubovitskaya Yul, Bryukhov VV, et al. Diagnosis of cerebral veins and venous sinus thrombosis. *RMJ*. 2017;21:1595-601 (in Russian)].
7. Ghoneim A, Straiton J, Pollard C, et al. Imaging of cerebral venous thrombosis. *Clin Radiol*. 2020;75(4):254-64. DOI:10.1016/j.crad.2019.12.009
8. Dmytriw AA, Song JSA, Yu E, et al. Cerebral venous thrombosis: state of the art diagnosis and management. *Neuroradiology*. 2018;60(7):669-85. DOI:10.1007/s00234-018-2032-2 x
9. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke*. 2009;40(7):2356-1. DOI:10.1161/STROKEAHA.108.543884
10. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Церебральные венозные тромбозы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(10):4-10 [Chukanova EI, Chukanova AS, Mamayeva KhI. Cerebral venous thrombosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(10):4-10 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20161161014-10
11. Einhäupl K, Boussier MG, de Bruijn SF. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2006;13:553-9. DOI:10.1111/j.1468-1331.2006.01398
12. Herweh C, Griebel M, Geisbüsch C, et al. Frequency and temporal profile of recanalization after cerebral vein and sinus thrombosis. *Eur J Neurol*. 2015;23(4):681-7. DOI:10.1111/ene.12901
13. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Щербук А.Ю., и др. Особенности диагностики и лечения больных с отогенными венозными синус-тромбозами головного мозга. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018;177(2):19-24 [Krivopalov AA, Yanov YuK, Shcherbuk AYU, et al. Features of diagnosis and treatment of patients with otogenic venous sinus thrombosis of the brain. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2018;177(2):19-24 (in Russian)]. DOI:10.24884/0042-4625-2018-177-2-19-24
14. Кривопапов А.А., Лейко Д.В., Щербук А.Ю., и др. Неотложная помощь при внутричерепных осложнениях воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):91-6 [Krivopalov AA, Laiko DV, Shcherbuk AYU, et al. Emergency care for intracranial complications of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(4):91-6 (in Russian)].
15. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Щербук А.Ю., и др. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения острых и хронических заболеваний уха, носа и околоносовых пазух. СПб., 2018 [Krivopalov AA, Yanov YuK, Shcherbuk Alu, et al. V Vnutricherepnye gnoino-vospalitel'nye oslozhneniya ostrykh i khronicheskikh zabolevaniy ukha, nosa i okolonosovykh pazukh. Saint Petersburg, 2018 (in Russian)].
16. Берест И.Е., Миронец С.Н. Септический тромбоз кавернозного синуса. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(6):72-6 [Berest IE, Mironets SN. Septic thrombus of the cavernous sinus. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(6):72-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782672-6
17. Khatri IA, Wasay M. Septic cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurol Sci*. 2016;362:221-7. DOI:10.1016/j.jns.2016.01.035
18. Chick RS, Glisson JK, Pierce S. Bilateral cavernous sinus thrombosis following community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus infection: a case report and review of the literature. *J Miss State Med Assoc*. 2010;51(11):317-20.
19. Mazzai L, Anglani M, Giraudo C, et al. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: from onset to vascular complications. *Acta Radiol*. 2022;63(2):232-44. DOI:10.1177/0284185120988828
20. Horowitz A, Spendel D, Kraut R, et al. Cavernous sinus thrombosis as a result of a fungal infection: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013;71(11):1899. DOI:10.1016/j.joms.2013.05.021
21. Кривопапов А.А., Янов Ю.К., Астащенко С.В., и др. Демографические и клинико-эпидемиологические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Российская оториноларингология*. 2016;1(80):48-60 [Krivopalov AA, Yanov YuK, Astashchenko SV, et al. Demographic and clinical-epidemiological features of otogenic intracranial complications at the present stage. *Russian Otorhinolaryngology*. 2016;1(80):48-60 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2016-1-48-61

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022

Сдерживание роста антимикробной резистентности в современных условиях: фокус на повышение эффективности лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей в амбулаторных условиях

Резолюция экспертов Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов по результатам Всероссийской наблюдательной программы по изучению применения препарата Рафамин у пациентов при острых респираторных вирусных инфекциях в амбулаторной Пульмонологической, ОтоРиноларингологической и Терапевтической практике (РАПОРТ).

Аннотация

Рост устойчивости к противомикробным препаратам, в том числе связанный с их необоснованным применением, представляет глобальную угрозу для здоровья людей. Снижение числа назначений антибактериальных препаратов (АБП) с профилактической целью при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), с одной стороны, и снижение частоты развития бактериальных осложнений среди пациентов с риском неблагоприятного течения ОРВИ являются актуальной медицинской задачей. С этой целью может применяться препарат Рафамин, обладающий единым противовирусным и антибактериальным действием. В статье отражены предварительные результаты масштабной наблюдательной программы по изучению эффективности и безопасности применения препарата Рафамин в лечении ОРВИ в рутинной амбулаторной практике. Отмечено, что терапевтическая эффективность Рафамина проявлялась независимо от сроков начала лечения – как при раннем, так и при отложенном старте лечения. Частота назначения АБП являлась низкой, составила 0,8% случаев и не возрастала у пациентов, начавших принимать Рафамин спустя несколько дней от начала появления первых симптомов заболевания. Полученные данные свидетельствуют о перспективах терапии пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Использование Рафамина может уменьшить частоту необоснованного назначения АБП и снизить темпы формирования антибиотикорезистентности.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, лечение острых респираторных вирусных инфекций, противовирусное действие, антибактериальное действие, РАПОРТ, Рафамин

Для цитирования: Сдерживание роста антимикробной резистентности в современных условиях: фокус на повышение эффективности лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей в амбулаторных условиях. Consilium Medicum. 2022;24(9):638–639. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201956
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CONFERENCE PROCEEDINGS

Fighting against antimicrobial resistance: focus on improving the efficiency of treatment of respiratory infections in outpatient settings

Resolution of experts of the Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists on the results of the All-Russian. An observation program to study the use of the Rafamin drug in patients. Acute respiratory viral infections in outpatient Pulmonological, Otorhinolaryngological and Therapeutic practice (REPORT).

Abstract

Increasing antimicrobial resistance, including improper antibiotic use, is a global threat to public health. Reducing prophylactic antibacterial (AB) prescriptions in acute respiratory viral infection (ARVI) and reducing the incidence of bacterial complications in patients at risk of severe ARVI is an urgent medical task. For this purpose, Rafamin can be used, which has antiviral and antibacterial effects. The article provides the preliminary results of a large-scale observational study on Rafamin efficacy and safety in treating acute respiratory viral infections in routine outpatient practice. Rafamin was shown to be effective irrespective of the timing of treatment initiation – with early and delayed treatment initiation. The AB prescription rate was low (0.8%) and did not increase in patients who started taking Rafamin a few days after the onset of the first disease symptoms. The data obtained are promising for treating patients at risk of severe respiratory infection. Rafamin may reduce the rate of improper AB prescribing and antibiotic resistance rate.

Keywords: antibiotic resistance, ARVI treatment, antiviral action, antibacterial action, RAPORT, Rafamin

For citation: Fighting against antimicrobial resistance: focus on improving the efficiency of treatment of respiratory infections in outpatient settings. Consilium Medicum. 2022;24(9):638–639. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201956

Рост устойчивости к противомикробным препаратам, который отмечается как в нашей стране, так и во всем мире, представляет глобальную угрозу для здоровья людей.

Одним из ярких примеров необоснованного применения антибактериальных препаратов (АБП) является терапия острой респираторной инфекции, при которой АБП зачастую принимаются с профилактической целью. По данным наблюдательных программ и эпидемиологических исследований, при острых респираторных инфекциях, несмотря на вирусную этиологию заболевания в подавляющем числе случаев, АБП назначаются в 9–17% случаев в Российской Федерации и странах СНГ и в 2 раза чаще при обращении к врачу на 3-й день и позже [1–3].

Рост устойчивых штаммов микроорганизмов опережает разработку новых АБП и приводит к снижению терапевтического потенциала доступных противомикробных препаратов, что сопровождается увеличением длительности лечения и числа случаев летальности от инфекций, вызванных резистентными бактериями.

С целью лечения острых инфекций дыхательных путей вирусной этиологии и сдерживания роста антимикробной резистентности может применяться препарат Рафамин, обладающий единым противовирусным и антибактериальным механизмом действия*. Препарат воздействует на молекулы и рецепторы, вовлеченные в формирование противовирусного и антибактериального иммунного ответа

*Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=. Ссылка активна на 23.09.2022.

организма, в частности, реализацию презентации антигена независимо от природы инфекционного агента. Содержащий технологически обработанные аффинно очищенные антитела к главному комплексу гистосовместимости, интерферону γ и CD4+ Рафамин помогает иммунной системе быстрее распознать вирусы и бактерии, а также запустить своевременный и более эффективный Т-клеточный иммунный ответ. Компоненты препарата способствуют регуляции баланса про-/противовоспалительных цитокинов, а также синтезу противовирусных белков, которые останавливают размножение вирусов и защищают здоровые клетки от инфицирования* [4–6]. В экспериментальных исследованиях доказано, что при совместном применении с АБП Рафамин значительно повышал эффективность антибиотикотерапии, в том числе в отношении устойчивых штаммов возбудителей [7]. В клинических исследованиях показано, что Рафамин не только сокращал продолжительность заболевания практически на сутки, но и снижал риск осложнений, в том числе требующих применения АБП [8].

С целью получения дополнительных данных по эффективности и безопасности применения препарата Рафамин в рутинной амбулаторной практике весной 2022 г. запущена масштабная наблюдательная программа РАПОРТ, координаторами которой выступили эксперты научного сообщества Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов. Предварительные результаты наблюдательной программы на основе обработанных данных 2140 пациентов продемонстрировали, что терапевтическая эффективность Рафамина проявлялась независимо от сроков начала лечения – как при раннем, так и при отложенном старте терапии. Отмечено, что более позднее начало приема Рафамина (на 3, 4-й дни и более от появления первых симптомов заболевания) не приводило к увеличению числа бактериальных осложнений, ухудшающих течение острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Кроме того, впервые описан клинический опыт использования исследуемого препарата при лечении пациентов с инфекцией COVID-19 – данная группа пациентов выздоравливала в сходные сроки с пациентами с ОРВИ, бактериальных осложнений и случаев госпитализаций среди них не отмечено.

Полученные данные открывают широкие возможности применения препарата Рафамин в терапии ОРВИ, особен-

но у пациентов, входящих в группу риска неблагоприятного течения респираторной инфекции. Использование Рафамина может уменьшить частоту необоснованного назначения АБП и снизить темпы формирования антибиотикорезистентности.

Литература/References

1. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Малышев Н.А., и др. Влияние противовирусной терапии на частоту развития бактериальных осложнений и назначения антибактериальных препаратов для системного использования у пациентов с ОРВИ и гриппом (результаты международного когортного наблюдательного исследования FLU-EE). *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(11-12):39-47 [Fazylov VC, Sitnikov IG, Malyshev NA, et al. The Effect of Antiviral Therapy on the Incidence of Bacterial Aggravations and Administration of Systemic Antibiotics in Patients with Acute Respiratory Viral Infections and Influenza (Results of International Cohort Observational Study). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(11-12):39-47 (in Russian)].
2. Aslam B, Wang W, Arshad MI, et al. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist*. 2018;11:1645-58. DOI:10.2147/IDR.S173867
3. Геппе Н.А., Валиева С.Т., Фараджеева Н.А., и др. Лечение ОРВИ и гриппа в амбулаторно-поликлинической практике: результаты международной наблюдательной неинтервенционной программы «Эрмитаж». *Терапия*. 2017;8(18):63-78 [Geppe NA, Valiyeva ST, Farajova NA, et al. Treatment of ARVI and gripe in ambulatory-polyclinical practice: results of international observing non-interventional programme "Ermitage". *Therapy*. 2017;8(18):63-78 (in Russian)].
4. Петров В.А. Инновационный препарат для лечения респираторных инфекций. *Лечащий Врач*. 2022;3(25):76-9 [Petrov VA. Innovatsionnyi preparat dlia lecheniia respiratornykh infektsii. *Lechashchii Vrach*. 2022;3(25):76-9 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.3.012
5. Мирошниченко Н.А., Львов Н.И. Новые подходы к терапии острых респираторных вирусных инфекций и профилактике бактериальных осложнений. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):182-5 [Miroshnichenko NA, Lvov NI. New approaches to the treatment of acute respiratory viral infections and the prevention of bacterial complications: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):182-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.3.201509
6. Попова Е.Н. Знакомьтесь: Рафамин. Новый подход к лечению острых респираторных вирусных инфекций. *Врач*. 2022;33(2):8396 [Popova EN. Znakom'tes': Rafamin. Novyi podkhod k lecheniiu ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Vrach*. 2022;33(2):8396 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2022-02-14
7. Emelianova AG, Petrova NV, Fremez C, et al. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. *Eur J Pharm Sci*. 2022;173:106161. DOI:10.1016/j.ejps.2022.106161
8. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией. *Терапевтический архив*. 2022;94(1):83-93 [Khamitov RF, Nikiforov VV, Zaytsev AA, Tragira IN. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):83-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201345

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Идиопатический легочный фиброз: клинический случай длительного наблюдения

Г.Л. Игнатова¹, Е.В. Блинова^{✉1}, М.С. Бельснер¹, М.А. Короткая²

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

²ГАУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия

Аннотация

Идиопатический легочный фиброз является особой формой хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. В течение последнего десятилетия достигнут значительный прогресс в разработке и применении диагностического алгоритма для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, предполагающий анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, прежде всего результатов высокоразрешающей компьютерной томографии органов грудной клетки. Раннее назначение антифиброзной терапии позволяет оказать влияние на течение заболевания, замедлить прогрессирование патологического процесса и улучшить прогноз.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, антифибротическая терапия, пирфенидон, клинический случай

Для цитирования: Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Бельснер М.С., Короткая М.А. Идиопатический легочный фиброз: клинический случай длительного наблюдения. Consilium Medicum. 2022;24(9):640–644. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201962

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical case of long-term follow-up

Galina L. Ignatova¹, Elena V. Blinova^{✉1}, Maria S. Belsner¹, Marina A. Korotkaia²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis is a specific form of chronic progressive fibrotic interstitial pneumonia of unknown etiology. Over the past decade, significant progress has been made in developing and utilizing a diagnostic algorithm for patients with idiopathic pulmonary fibrosis, involving analysis of clinical, laboratory, and instrumental data, primarily the results of high-resolution chest computed tomography. Early antifibrotic therapy can alter the disease course, slow its progression, and improve the prognosis.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone, clinical case

For citation: Ignatova GL, Blinova EV, Belsner MS, Korotkaia MA. Idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical case of long-term follow-up. Consilium Medicum. 2022;24(9):640–644. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201962

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и/или компьютерно-томографическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1, 2]. ИЛФ привлекает особое внимание исследователей всего мира в связи с прогрессирующим течением, быстро приводящим к инвалидизации и летальному исходу. ИЛФ относится к категории редких заболеваний, однако, по данным различных эпидемиологических исследований последних лет,

доля ИЛФ составляет около 2/3 в структуре всех идиопатических интерстициальных пневмоний [3].

По инициативе Российского респираторного общества в 2016 г. в Российской Федерации разработаны клинические рекомендации по диагностике и лечению данного заболевания, включен в работу регистр пациентов с ИЛФ [4]. Согласно данным, полученным по результатам работы регистра в период с 2016 по 2020 гг., распространенность ИЛФ в РФ составляет 8–12 случаев на 100 тыс. населения, а заболеваемость – 4–7 случаев на 100 тыс. населения [5]. Аналогичные эпидемиологические данные получены в США и странах Европы [6, 7].

Информация об авторах / Information about the authors

Блинова Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

Игнатова Галина Львовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Бельснер Мария Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: mariika_04@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2295-609X

Короткая Марина Александровна – врач-рентгенолог, зав. отделением лучевой диагностики №3 ГАУЗ ОКБ №3. E-mail: korotkayama@yandex.ru

Elena V. Blinova – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: blinel@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2507-5941

Galina L. Ignatova – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: iglign@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0877-6554

Maria S. Belsner – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: mariika_04@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2295-609X

Marina A. Korotkaia – Radiologist, Department Head, Regional Clinical Hospital №3. E-mail: korotkayama@yandex.ru

Основными клиническими проявлениями ИЛФ являются прогрессирующая одышка, снижение толерантности к физической нагрузке и хронический непродуктивный кашель [1]. В среднем от начала заболевания до момента первичного обращения пациента за медицинской помощью проходит от нескольких месяцев до 1,5 года. К этому времени появляются и такие неспецифические симптомы, как слабость, сниженный аппетит, потеря веса, которые в дальнейшем прогрессируют [8]. У 40% больных при первичном осмотре выявляются изменения дистальных фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек», изменения ногтевых пластин пальцев рук по типу «часовых стекол» различной степени выраженности, появление которых типично для развернутой стадии заболевания [1]. Выявляемая при аускультации двусторонняя крепитация в конце вдоха (хрипы «velcro») в базальных отделах также характерна для пациентов с ИЛФ и коррелирует с наличием паттерна обычной интерстициальной пневмонии при проведении высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) органов грудной клетки [9].

Диагностика ИЛФ основана на выявлении паттерна ОИП при проведении ВРКТ органов грудной клетки и/или патологоанатомического исследования биоптатов легочной ткани [1]. Обзорная рентгенография органов грудной клетки больным с подозрением на ИЛФ не рекомендуется в связи с ее низкой информативностью [10]. Основными признаками типичного паттерна ОИП при ВРКТ легких являются преобладание изменений в кортикальных и базальных отделах, наличие диффузных ретикулярных изменений, мелкие субплевральные воздушные кисты («сотовое легкое») и/или периферические тракционные бронхо- или бронхиолоэктазы, а также отсутствие признаков, позволяющих заподозрить альтернативный диагноз [1, 11].

Возможно присутствие «матового стекла» на фоне ретикулярных изменений и «сотового легкого», но не превалирует, также является признаком фиброза легочной паренхимы [12]. Согласно последним российским и международным клиническим рекомендациям гистологическое подтверждение диагноза не требуется и не рекомендуется, если у пациента с клинической картиной, характерной для ИЛФ, и с отсутствием очевидных причин для развития интерстициального заболевания легких диагностирован ВРКТ-паттерн типичной ОИП [1, 2].

Значительное расширение объема знаний о патогенезе ИЛФ, исследования механизмов фиброобразования в легочной ткани и возможности влияния на него в последние десятилетия привели к появлению лекарственных средств с антифибротическим и антипролиферативным действием для лечения этого заболевания [13]. В настоящее время клиническая эффективность в лечении ИЛФ доказана только для двух препаратов – нинтеданиба и пирфенидона [14, 15].

Пирфенидон, пероральный препарат, относящийся к производным пиридина, – первый из двух противофиброзных лекарственных средств, получивших в 2011 г. рекомендацию Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency) к применению у больных ИЛФ. В 2014 г. пирфенидон также одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration) [16, 17].

В доклинических исследованиях на животных моделях установлено, что пирфенидон вызывает торможение ранних и поздних реакций фиброобразования в легочной ткани и других органах, в том числе в почках [18]. Этот эффект опосредован ингибирующим влиянием препарата на синтез фибробластами трансформирующего фактора роста β , что ограничивает индуцируемый им процесс образования компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Действие пирфенидона проявляется в подавлении пролиферации фибробластов, угнетении процессов их дифференцировки в миофибробласты, уменьшении скорости миграции этих

и других клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Кроме того, препарат предупреждает развитие митохондриальной дисфункции в различных клетках, что способствует их защите от апоптоза, индуцированного оксидативным стрессом [19].

Клиническая эффективность пирфенидона при ИЛФ доказана в нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследованиях [14, 20]. Пирфенидон в суточной дозе 2403 мг замедлял скорость снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) на 193 мл в год по сравнению с плацебо (относительная разница 45,1%; $p < 0,001$), улучшал переносимость физических нагрузок в тесте с 6-минутной ходьбой и снижал риск летального исхода (отношение шансов – ОШ 0,52; 95% доверительный интервал – ДИ 0,31–0,87; $p = 0,0107$) [14, 21].

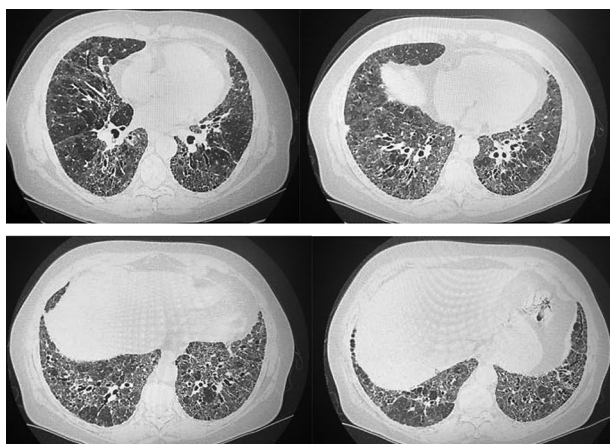
Пирфенидон имеет приемлемый профиль безопасности. Наиболее частыми побочными эффектами являются диспептические (тошнота, рвота, диарея) и кожные (фотосенсибилизация) симптомы, повышение печеночных трансаминаз, слабость, анорексия [22]. Чтобы уменьшить риск развития побочных явлений, рекомендуется постепенное наращивание дозы пирфенидона до терапевтической [23]. При приеме пирфенидона возможна модификация дозы, включая ее временное снижение либо полную отмену препарата до устранения побочных явлений, что позволяет управлять нежелательными реакциями и продолжить лечение. Рекомендовано мониторировать сыровоточный уровень печеночных трансаминаз перед началом лечения, затем ежемесячно в течение первых 6 мес терапии и далее каждые 3 мес на протяжении всего периода лечения. Для уменьшения риска развития и выраженности желудочно-кишечных побочных эффектов рекомендуется принимать препарат вместе с пищей, для снижения риска развития кожных симптомов – использовать защиту от ультрафиолетового облучения [24].

Клинический случай

Пациентка П. 1956 года рождения (60 лет) обратилась в областной консультативно-диагностический центр для больных пульмонологического профиля Областной клинической больницы №3 г. Челябинска в декабре 2016 г. с жалобами на одышку смешанного характера при умеренной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель по утрам. Из анамнеза известно, что одышка беспокоит последние 2 года при подъеме по лестнице на четвертый этаж, за 6 мес до обращения к пульмонологу одышка стала прогрессировать. В поликлинике по месту жительства при выполнении обзорной рентгенографии органов грудной клетки выявлены очаговые тени небольших размеров, преимущественно в базальных отделах, рекомендована ВРКТ. В январе 2017 г. впервые проведена ВРКТ органов грудной клетки: в нижних отделах обоих легких, преимущественно в базальных и субплевральных отделах, значительно выражены ретикулярные изменения, тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, участки формирования «сотового легкого»; симптом «матового стекла» в зонах ретикулярной исчерченности (рис. 1).

Пациентка – жительница г. Челябинска, факт курения отрицает. В течение всей жизни не имела неблагоприятных профессиональных и бытовых воздействий. Из сопутствующих заболеваний – гипертоническая болезнь II стадии, ежедневно принимает 50 мг лозартана в сутки. Аллергологический анамнез не отягощен.

При объективном осмотре: пациентка нормального телосложения, с индексом массы тела 34,1 кг/м². Цианоза и периферических отеков нет. Обращают на себя внимание умеренно выраженные изменения ногтевых пластин пальцев рук по типу «часовых стекол». При аускультации в легких на фоне везикулярного дыхания выслушивалась грубая кончно-инспираторная крепитация в нижних отделах с обеих сторон. Частота дыхательных движений – 20 в минуту.

Рис. 1 Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациентки П., 2017 г.

Одышка по шкале Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council dyspnoea scale – mMRC) – 2 балла. Уровень насыщения крови кислородом (SpO_2), измеренный методом пульсоксиметрии, – 94% в покое, при самообслуживании – снижение SpO_2 до 89%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений – 81 в минуту, артериальное давление – 124/71 мм рт. ст., остальные органы без отклонений.

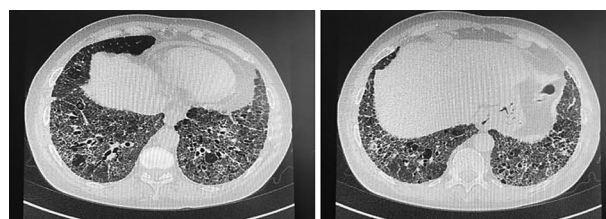
В клиническом и биохимическом анализах крови значимых отклонений не выявлено. Сывороточные маркеры системных ревматических заболеваний в пределах нормы. По результатам исследования функции внешнего дыхания – вентиляционная функция легких не нарушена: объем форсированного выдоха за 1-ую секунду ($ОФВ_1$) – 96% от должного, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 93% от должного. При бодиплетизмографии диагностированы рестриктивные нарушения легочной вентиляции: снижение показателей внутригрудного объема (ВГО) – 66,3% от должного, общей емкости легких (ОЕЛ) – 69,1% от должного, остаточного объема легких (ООЛ) – 63,6% от должного. Газотранспортная функция легких характеризовалась снижением диффузионной способности легких ($DLco$) до 48%, что соответствует тяжелой степени нарушения.

По данным эхокардиографии (2017 г.) умеренная дилатация полости левого предсердия, дилатация ствола легочной артерии. Систолиадиастолическая функция левого желудочка удовлетворительная. Систолическое давление в легочной артерии – 66 мм рт. ст.

Для оценки толерантности к физической нагрузке выполнен тест с 6-минутной ходьбой: пройденное расстояние составило 420 м, выявлена десатурация, SpO_2 – 84%.

Полученные при обследовании данные пациентки внесены в регистр больных ИЛФ. На основании жалоб, анамнеза болезни, изменений функциональных исследований и ВРКТ органов грудной клетки в 2017 г. центральные эксперты установили диагноз ИЛФ. Хроническая дыхательная недостаточность 2-й степени. Легочная гипертензия, класс III. Рекомендована антифибротическая терапия. С ноября 2017 г. пациентка принимала 2403 мг/сут (9 капсул) пирфенидона (Эсбриет®), ингибиторы протонной помпы (эзомепразол по 40 мг/сут), проходила длительную кислородотерапию (2 л/мин не менее 15 часов в сутки).

Пациентка продолжает принимать пирфенидон в течение 5 лет. На этом фоне отмечаются нежелательные явления в виде умеренной выраженной тошноты и мышечной слабости, не требующие изменения режима терапии. Эпизодов фотодерматита на протяжении всего периода лечения не отмечено (в весенне-летний период регулярно использует солнцезащитный крем). В мае 2022 г. больная переведена на пирфенидон российского производства – ПИРФАСПЕК®,

Рис. 2 Компьютерные томограммы органов грудной клетки пациентки П., 2021 г.**Таблица 1. Динамика основных показателей респираторной функции легких**

Показатель	Период наблюдения		
	2017 г. (исходно)	2019 г. (2-й год лечения)	2022 г. (5-й год лечения)
ФЖЕЛ, % от должного	93	90,1	84
ОФВ ₁ , % от должного	96	94	92
ВГО, % от должного	66,3	61,8	55,6
ОЕЛ, % от должного	69,1	64,3	57,7
ООЛ, % от должного	63,6	59,7	53,2
$DLco$, % от должного	48	44,5	41,2

капсулы по 267 мг (ООО «Аспектус фарма», Россия), прием которого продолжает по настоящее время. При переходе на пирфенидон российского производства (ПИРФАСПЕК®) других побочных явлений не наблюдалось.

На фоне противofiброзной терапии, проводимой в течение 5 лет, состояние пациентки стабильное, обострений ИЛФ не зарегистрировано. Сохраняется одышка при физической нагрузке (3 балла по mMRC). Динамика основных функциональных показателей представлена в табл. 1.

Анализируя представленные данные, видим тенденцию к снижению основных функциональных показателей, однако клиническое состояние пациентки стабильное, она продолжает наблюдаться в амбулаторных условиях, не возникало потребности в использовании дополнительных ресурсов здравоохранения.

По данным ВРКТ органов грудной клетки также отмечается стабилизация процесса (рис. 2).

Обсуждение

В 2011 г. P. Noble и соавт. опубликовали результаты III фазы рандомизированных клинических исследований CAPACITY-1 и CAPACITY-2, инициированных в 110 медицинских центрах Европы, США и Австралии, в которых рассматривались вопросы клинической эффективности и безопасности применения пирфенидона у пациентов с ИЛФ [20]. По полученным данным, длительный (до 72 нед) прием пирфенидона достоверно уменьшал скорость снижения ФЖЕЛ, препятствовал сокращению пройденного расстояния в тесте с 6-минутной ходьбой, а также увеличивал сроки до появления признаков прогрессирования заболевания в сравнении с плацебо. В исследовании ASCEND у пациентов, получавших пирфенидон (n=555), зарегистрировано на 47,9% меньше неблагоприятных исходов, к которым относилось снижение ФЖЕЛ на 10% и более от исходного значения, а также случаи смерти [14].

В результате обобщенного анализа нежелательных явлений, зарегистрированных в исследованиях CAPACITY и ASCEND, установлено, что длительное (максимальная продолжительность составила 9,9 года) лечение пирфенидоном сопровождалось возникновением тошноты в 37,6% случаев, диареи – в 28,1%, диспепсии – в 18,4%, рвоты – в 15,9%, кожных симптомов – в 25%. Эти реакции в большинстве случаев были незначительными или умеренно выра-

женными, исчезали при уменьшении дозы препарата и не имели отдаленных неблагоприятных последствий [24].

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует, что противофиброзная терапия на ранней стадии болезни, до развития значимых функциональных нарушений, позволяет замедлить прогрессирование заболевания, отсрочить появление тяжелых симптомов и снизить риск неблагоприятного исхода. Применение пирфенидона в течение 5 лет в терапевтической дозе сопровождалось умеренными нежелательными явлениями, однако модификация дозировки лекарственного препарата не требовалась.

Результаты открытого рандомизированного перекрестного исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата ПИРФАСПЕК® в капсулах по 267 мг (ООО «Аспектус фарма», Россия) и препарата Эсбриет® в капсулах по 267 мг (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) с участием здоровых добровольцев продемонстрировали сходные фармакокинетические параметры изучаемых препаратов, сопоставимую безопасность, на основании чего сделан вывод о биоэквивалентности этих лекарственных средств. В феврале 2022 г. в России зарегистрирован пирфенидон отечественного производства с торговым наименованием ПИРФАСПЕК® (ООО «Аспектус фарма», Россия) [25].

Заключение

В настоящее время результаты доклинических и рандомизированных клинических исследований по влиянию пирфенидона на течение ИЛФ подтверждаются данными российских и международных наблюдательных исследований, в которых демонстрируется его эффективность и безопасность. При длительном применении пирфенидона нежелательные эффекты слабо или умеренно выражены

и не провоцируют неблагоприятные отдаленные последствия. Раннее назначение антифибротических препаратов позволяет повлиять на течение ИЛФ и улучшить выживаемость пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Российское Респираторное Общество. Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации, 2021 [Rossiiskoe Respiratornoe Obshchestvo. Idiopaticheskii legochnyi fibroz. Klinicheskie rekomendatsii, 2021 (in Russian)].
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-68. DOI:10.1164/rccm.201807-1255ST
3. Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, et al. Interstitial Lung diseases. Respiratory epidemiology. *Eur Respir Monogr*. 2014;65:79-87. DOI:10.1183/2312508X.erm6514
4. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016;26(4):399-419 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *PULMONOLOGIYA*. 2016;26(4):399-419 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
5. Чикина С.Ю., Черняк А.В., Мерзоева З.М., и др. Регистр больных идиопатическим легочным фиброзом в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2020;30(2):173-83 [Chikina SYu, Chernyak AV, Merzoeva ZM, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis Registry in Russia. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(2):173-83 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2020-30-2-173-183
6. Richeldi L, Rubin AS, Avdeev S, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Med*. 2015;13:237. DOI:10.1186/s12916-015-0495-0
7. Costabel U, Crestani B, Wells AU, eds. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *ERS Monograph*. 2016. DOI:10.1183/2312508X.erm7116
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. DOI:10.1164/rccm.2009-040GL
9. Sgalla G, Walsh SLF, Sverzellati N, et al. "Velcro-type" crackles predict specific radiologic features of fibrotic interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):103. DOI:10.1186/s12890-018-0670-0
10. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Müller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology*. 1989;171(1):111-6. DOI:10.1148/radiology.171.1.2928513
11. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(4):488-93. DOI:10.1164/rccm.200412-1756OC
12. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology*. 1993;189(3):693-8. DOI:10.1148/radiology.189.3.8234692
13. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess*. 2019;8(1):55-61. DOI:10.1080/21556660.2019.1597726
14. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92. DOI:10.1056/NEJMoa1402582
15. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82. DOI:10.1056/NEJMoa1402584
16. Navaratnam V, Fleming KM, West J, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax*. 2011;66(6):462-7. DOI:10.1136/thx.2010.148031
17. Raghu G, Chen SY, Yeh WS, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):566-72. DOI:10.1016/S2213-2600(14)70101-8
18. Macconi D, Benigni A, Remuzzi G. The onset and Resolution of Renal Fibrosis: A Human Perspective. Kidney development, disease, repair and regeneration. Ed MH Little. Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2016, p. 351-66. DOI:10.1016/B978-0-12-800102-8.00026-6
19. Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF- β on lung fibrosis: from targeting to biomarkers. *Proc Am Thorac Soc*. 2012;9(3):111-6. DOI:10.1513/pats.201203-023AW
20. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60405-4
21. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):33-41. DOI:10.1016/S2213-2600(16)30326-5
22. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):198-205.
23. Khanna D, Albera C, Fisher A, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol*. 2016;43(9):1672-9. DOI:10.3899/jrheum.151322
24. Lancaster L, Albera C, Bradford WZ, et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ Open Respir Res*. 2016;3(1):e000105. DOI:10.1136/bmjresp-2015-000105
25. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препарата Пирфенидон, капсулы, 267 мг (Аспектус Фарма, Россия) и препарата Эсбриет®, капсулы, 267 мг (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) с участием здоровых добровольцев. Протокол №EUS-PRF1 от 14 ноября 2019 г. [Otkrytoe, randomizirovannoe, perekrestnoe issledovanie sravnitel'noi farmakokinetiki i bioekvivalentnosti preparata Pirfenidon, kapsuly, 267 mg (Aspektus Farma, Rossiia) i preparata Esbriet®, kapsuly, 267 mg (F.Khoffmann-Lia Rosh Ltd, Shveitsariia) s uchastiem zdorovykh dobrovol'tsev. Protokol №EUS-PRF1 ot 14 noiabria 2019 g. (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus Human* и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

В.Ю. Мишин^{✉1,2}, А.В. Мишина^{1,2}, Д.А. Лежнев¹, А.Л. Собкин², И.В. Шашенков¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

Аннотация

Цель. Изучить особенности социального статуса, клиники и диагностики коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной *Herpes simplex virus* 1-го типа, *Cytomegalovirus Human* и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 25 больных с коморбидностью туберкулеза органов дыхания с выделением *Mycobacterium tuberculosis*, герпесвирусной и коронавирусной пневмонией и 21 больной – с туберкулезом органов дыхания, цитомегаловирусной и коронавирусной пневмонией (1а и 2а основные группы) и соответственно 25 и 21 аналогичных пациентов, но без коронавирусной пневмонии (1б и 2б группы сравнения), на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. Для этиологической диагностики герпесвирусной и цитомегаловирусной пневмонии применялась полимеразная цепная реакция выявления ДНК *Herpes simplex virus* 1-го типа и *Cytomegalovirus Human* в диагностическом материале респираторного тракта, а для этиологической диагностики коронавирусной пневмонии – полимеразная цепная реакция выявления РНК SARS-CoV-2. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала.

Результаты. Коморбидность туберкулеза органов дыхания, герпес-, цитомегало- и коронавирусной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией на поздней стадии в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии характеризовалась выраженным иммунодефицитом и генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными поражениями. Это определяет сходство клинических проявлений и визуализацию компьютерно-томографических изменений данной коморбидности, что затрудняет их различие ввиду одновременного наложения сразу нескольких патологий с однотипными клиническими проявлениями и требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней для назначения своевременного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

Заключение. Больные туберкулезом органов дыхания и ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере, представляют собой группу высокого риска заражения COVID-19 и заболевания коронавирусной пневмонией, а при выраженном иммунодефиците, герпесвирусной и цитомегаловирусной пневмонии должны регулярно подвергаться профилактическим исследованиям для своевременного выявления COVID-19 с целью их экстренной изоляции и лечения.

Ключевые слова: коморбидность, туберкулез органов дыхания, вирусная пневмония, COVID-19, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, лучевая диагностика

Для цитирования: Мишин В.Ю., Мишина А.В., Лежнев Д.А., Собкин А.Л., Шашенков И.В. Клиника и диагностика коморбидности туберкулеза органов дыхания и вирусной пневмонии, вызванной *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus Human* и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. Consilium Medicum. 2022;24(9):645–650. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201937

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Мишин Владимир Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф.-консультант ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина», засл. деят. науки РФ, засл. врач РФ, акад. Академии электротехнических наук РФ. E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

Мишина Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач 5 отд-ния для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». ORCID: 0000-0002-3340-5843

Лежнев Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-7163-2553

Собкин Александр Лазаревич – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина»

Шашенков Иван Васильевич – ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0233-7072

✉ Vladimir Yu. Mishin – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

Anastasiia V. Mishina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. ORCID: 0000-0002-3340-5843

Dmitry A. Lezhnev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-7163-2553

Aleksandr L. Sobkin – Cand. Sci. (Med.), Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3

Ivan V. Shashenkov – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-0233-7072

Clinic and diagnosis and comorbidity of respiratory tuberculosis and viral pneumonia caused by *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus Human* and SARS-CoV-2 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency

Vladimir Yu. Mishin^{✉1,2}, Anastasiia V. Mishina^{1,2}, Dmitry A. Lezhnev¹, Aleksandr L. Sobkin², Ivan V. Shashenkov¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the features of the social status, clinic and diagnosis of respiratory tuberculosis comorbidity and viral pneumonia caused by *Herpes simplex virus* type 1, *Cytomegalovirus Human* and SARS-CoV-2 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency.

Materials and methods. The prospective study included 25 patients with respiratory tuberculosis comorbidity with *Mycobacterium tuberculosis*, herpesvirus and coronavirus pneumonia, and 21 patients with respiratory tuberculosis with cytomegalovirus and coronavirus pneumonia (1a and 2a main groups) and, respectively, 25 and 21 similar patients, but without coronavirus pneumonia (1b and 2b comparison group), in the late stages of HIV infection with immunodeficiency. For the etiological diagnosis of herpesvirus- and cytomegalovirus pneumonia, PCR was used to detect the DNA of *Herpes simplex virus* type 1 and *Cytomegalovirus Human* in the diagnostic material of the respiratory tract, and for the etiological diagnosis of coronavirus pneumonia, PCR was used to detect SARS-CoV-2 RNA. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Office Excel 2019 program with the calculation of the average in the group and the standard error of the average, confidence interval.

Results. The comorbidity of respiratory tuberculosis, herpes-, cytomegalo- and coronavirus pneumonia in patients with late-stage HIV infection, in the phase of progression and in the absence of ART was characterized by severe immunodeficiency and generalization of tuberculosis with multiple extrapulmonary lesions. This determines the similarity of clinical manifestations and visualization of CT changes in this comorbidity, which makes it difficult to distinguish them due to the simultaneous layering of several pathologies with the same type of clinical manifestations at once and requires a comprehensive etiological diagnosis of specific diseases to prescribe timely comprehensive treatment and reduce the lethality of this heavy contingent of patients.

Conclusion. Patients with tuberculosis of the respiratory system and HIV infection registered in the office of tuberculosis care for HIV-infected in the tuberculosis dispensary represent a high risk group of infection with COVID-19 and CVP disease, and with severe immunodeficiency and GWP and CMVP, should be regularly subjected to preventive studies for timely detection of COVID-19 for the purpose of their emergency isolation and treatment.

Keywords: comorbidity, respiratory tuberculosis, viral pneumonia, COVID-19, HIV infection, immunodeficiency, microbiological diagnostics, molecular genetic diagnostics, radiation diagnostics

For citation: Mishin VYu, Mishina AV, Lezhnev DA, Sobkin AL, Shashenkov IV. Clinic and diagnosis and comorbidity of respiratory tuberculosis and viral pneumonia caused by *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus Human* and SARS-CoV-2 in patients with late-stage HIV infection with immunodeficiency. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):645–650. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201937

Введение

Инфекционное поражение легких различной этиологии является одной из основных причин развития пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией, особенно на поздних стадиях с иммунодефицитом (ИД) [1–5]. При этом важную роль у данной категории больных играет туберкулез, который сочетается с другими оппортунистическими инфекциями легких (ОИЛ) [6], среди которых важное значение имеют вирусные пневмонии (ВП), этиологически связанные с *Herpes simplex virus* 1-го типа (*HVS-1*) и *Cytomegalovirus Human* (*CMVH*), которые существенно влияют на тяжесть клинических проявлений и эффективность проводимой терапии ввиду отсутствия специфического лечения [7–12].

COVID-19 создал определенные проблемы у больных ВИЧ-инфекцией в связи с тяжелым поражением дыхательной системы и развитием коронавирусной пневмонии, что является одной из основных причин госпитализации больных ВИЧ-инфекцией и наиболее частой причиной их смерти [13–17]. Однако наибольшие проблемы возникают при коморбидности туберкулеза органов дыхания (ТОД) и герпесвирусной пневмонии (ГВП), вызванной *HVS-1*, цитомегаловирусной пневмонии (ЦМВП), вызванной *CMVH*, и коронавирусной пневмонии (КВП), вызванной SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД в плане особенности клиническо-рентгенологических проявлений и своевременной диагностики для назначения адекватного этиологического лечения и противоэпидемических мероприятий. Ведение данной категории пациентов требует новых знаний по особенностям клинко-рентгенологических проявлений и диагностики, а также мер индивидуальной и коллективной защиты, при этом подобные публикации в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют.

Цель исследования – изучить особенности социального статуса, клиники и диагностики коморбидности ТОД и ВП, вызванной *HVS-1*, *CMVH* и SARS-CoV-2, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД.

Материалы и методы

Работа проведена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» и клинической базе кафедры ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина».

Проведено проспективное исследование 92 впервые выявленных больных ТОД с выделением *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в возрасте 26–52 лет. Мужчин – 59 (64,1±5,0%), женщин – 33 (35,9±5,0%). Больные разделены на 1а и 2а (основные) и 1б и 2б (контрольные) группы.

Так, 1а основная группа сформирована из 25 больных, у которых диагностирована коморбидность ТОД, ГВП и КВП, и 2а основная группа – из 21 пациента с диагностированной коморбидностью ТОД, ЦМВП и КВП.

Группы сравнения 1б и 2б составили соответственно 25 и 21 больной, у которых не диагностирована КВП, отобранные по принципу «копия-пара» по отношению к пациентам 1а и 2а основной группы, практически идентичные по социальным, возрастным, половым, клиническим параметрам, стадии ВИЧ-инфекции, выраженности ИД и отсутствию других ОИЛ.

Для этиологической диагностики ТОД производился посев диагностического материала респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, биопсийный материал, полученный при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь,

Таблица 1. Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови (M±m)

Группы наблюдения	Число больных, абс. (%)	Количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови			
		50–30	29–20	19–10	<9
1a	25 (100,0)	5 20,0±8,0	7 28,0±9,0	10 40,0±9,8	3 12,0±6,5
1б	25 (100,0)	6 24,0±8,5	7 28,0±9,0	8 32,0±9,3	4 16,0±7,3
2a	21 (100,0)	5 23,8±9,3	5 23,8±9,3	8 38,1±10,5	3 14,3±7,6
2б	21 (100,0)	4 19,0±8,5	6 28,6±9,9	7 33,3±10,2	4 19,0±8,5

моча, кал и пункции периферических лимфатических узлов) на плотную среду Левенштейна–Йенсена и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 с определением лекарственной устойчивости полученной культуры MBT к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций [18].

Для этиологической диагностики ГВП и ЦМВП применялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) выявления ДНК *HVS-1* и *CMVH* и иммуноферментный анализ выявления вирусных антигенов и антител и в диагностическом материале респираторного тракта [19], а для этиологической диагностики КВП при COVID-19 применялась ПЦР выявления РНК SARS-CoV-2 [20].

Для исключения других возбудителей ОИЛ, наиболее часто развивающихся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, таких как бактериальная пневмония, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus*, микобактериоз легких – *Mycobacterium non-tuberculosis*, пневмоцистная пневмония – *Pneumocystis jirovecii*, кандидозная пневмония – *Candida albicans*, применялись микробиологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала из респираторного тракта [19].

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества CD4+ лимфоцитов методом проточной цитофлуориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевое исследование, включавшее компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование органов грудной клетки и внутренних органов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2019 с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала. Критерий достоверности p определялся по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими показателями считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

У всех 92 больных в выделенных группах ВИЧ-инфекция – первое заболевание, а ТОД выявлен через 5–8 лет. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению, не работали и не имели семьи. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностирована сопутствующая патология: вирусный гепатит В или С и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – у 61 (66,3±4,9%).

ТОД у всех 92 больных выявлен при обращении с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи и подтвержден при комплексном обследовании в противотуберкулезном диспансере, где при микробиологическом исследовании диагностического материала респираторного тракта выявлены MBT и при КТ-исследовании органов грудной клетки установлены двусторонние изменения, характерные для воспалитель-

ного поражения легких, и они госпитализированы в ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина». В приемном отделении у 46 пациентов 1а и 2а групп диагностирован COVID-19, и они изолированы в обсервационное отделение («красную зону»), а при отсутствии COVID-19 46 больных 1б и 2б направлены в отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, где дополнительно у 50 больных 1а и 1б групп выявлен *HVS-1* и у 42 – *CMVH*.

Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови представлено в табл. 1.

Как показано в табл. 1, в 1а, 1б, 2а и 2б группах показатели количества CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови практически не различались.

В 1а группе у 20,0% больных количество CD4+ лимфоцитов в диапазоне 50–30 кл/мкл крови, у 28% – 20–29, у 40% – 19–10 и у 12% – менее 9, а в 1б группе соответственно: у 24, 28, 32 и 16% ($p > 0,05$). В 2а группе у 23,8% больных количество CD4+ лимфоцитов в диапазоне 50–30 кл/мкл крови, у 23,8% – 20–29, у 38,1% – 19–10 и у 14,3% – менее 9, а в 2б группе соответственно: у 19,0, 28,6, 33,3 и 19,0% ($p > 0,05$).

Среднее количество CD4+ лимфоцитов в 1 мкл крови также оказалось сходным и составляло у больных 1а группы 24,7±0,29 кл/мкл крови и в 1б группе – 29,4±0,44, а у пациентов в 2а и 2б группах соответственно: 20,3±0,45 и 28,3±0,33 ($p > 0,05$). При этом вирусная нагрузка у больных в наблюдаемых группах – более 500 тыс. РНК ВИЧ копий/мл крови.

Таким образом, у больных с коморбидностью ТОД, ГВП и КВП или ТОД, ЦМВП и КВП и без КВП, IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ имеется значительное снижение количества CD4+ лимфоцитов в крови (от 50 клеток и ниже в 1 мкл крови) и со средним количеством CD4+ клеток, не превышающим 30 кл/мкл крови. Это свидетельствует о выраженном ИД, что, по-видимому, определяет однотипность низкого иммунного ответа на различные по этиологии возбудители и обуславливает сходство распространенности патологических поражений и клинко-рентгенологических проявлений коморбидного заболевания.

У больных в наблюдаемых группах ТОД сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями различных органов, подтвержденными выделением MBT в диагностическом материале из различных органов. У пациентов 1а группы два органа поражены у 11 пациентов, три – у 6, четыре – у 2 и пять – у 2, а в 2а соответственно у 10, 8, 1 и 1. Аналогичная частота внелегочных поражений и в 1б и 2б группах, где два органа поражены у 12 и у 8 больных, три – у 5 и 6, четыре – у 2 и 5, пять – у 2 и 1. Наиболее частыми внелегочными локализациями у больных в наблюдаемых группах стали кишечник, брыжеечные лимфатические узлы и периферические лимфатические узлы, центральной нервной системы и мочеполовой системы. Несколько реже встречались поражения селезенки, костей и суставов, а поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха встречались у единичных пациентов.

Следовательно, у больных с коморбидностью ТОД, ГВП и КВП или ТОД, ЦМВП и КВП и без КВП, IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ

тяжесть клинических проявлений и течения коморбидного заболевания в значительной степени определяется генерализованным характером туберкулеза на фоне выраженного ИД, что определяет сходство клинических проявлений и затрудняет их различие ввиду одновременного наложения сразу нескольких вирусных патологий, требующего комплексной этиологической диагностики конкретных болезней.

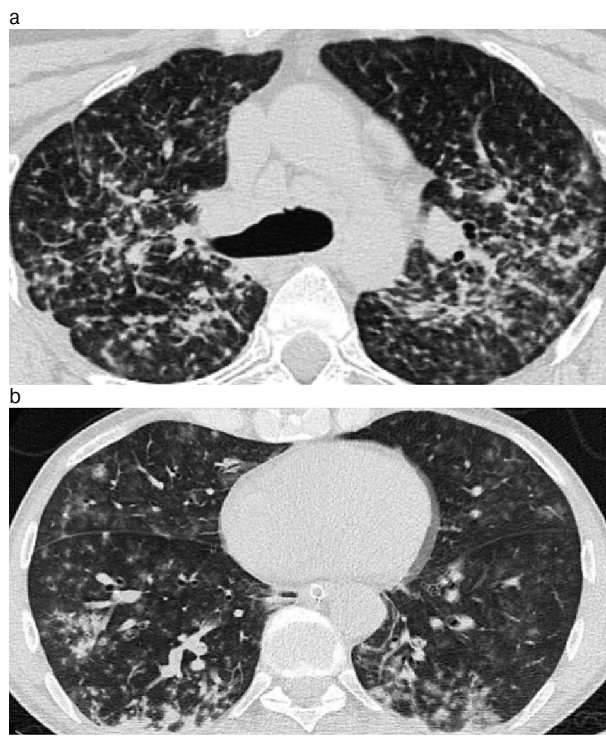
Клиническая картина болезни у больных в наблюдаемых группах практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невропатией, энцефалопатией, сердечбиением, бледностью кожного покрова, лихорадкой, ознобом, показателями воспаления в лабораторных анализах, снижением сатурации кислорода и нарастающей легочно-сердечной недостаточностью, что определяет инфекционно-токсический шок при коморбидной патологии. Все это сочеталось также с симптомами поражения других органов и систем. У всех больных 1а и 1б групп с ГВП на слизистых оболочках (губ, рта, глаз и гениталий) или на различных участках кожи отмечены характерные высыпания сгруппированных везикулярных пузырьков. У 2а и 2б с ЦМВП на слизистых и на коже – высыпания, представленные петехиальной или везикуло-буллезной сыпью, и у 12 пациентов выявлено поражение центральной нервной системы в виде менингоэнцефалита. Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у больных также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, бронхоспазмом, выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких.

У больных 1а и 2а групп отмечались симптомы, характерные для COVID-19, аносмия, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы или тромбоземболии, а в ряде случаев и синдромом Гийена-Барре. Однако подобные клинические проявления с различной частотой встречались и у пациентов без COVID-19, что в значительной степени определяется поздней стадией ВИЧ-инфекции с выраженным ИД и тяжелым течением коморбидной болезни.

Таким образом, у больных с коморбидностью ТОД, КВП, ГВП или ТОД, ЦПМП и КВП и без КВП, IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ клиническая картина, характеризующаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична, а особенности клинического течения коморбидного заболевания возможно выявить только при наличии конкретного возбудителя.

На КТ органов грудной клетки у больных в наблюдаемых группах визуализируется комплекс одновременного сочетания 4 патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. Синдром диссеминации представлен очагами различных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой) с тенденцией к сливанию и образованию инфильтратов неомогенного характера с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением. Синдром поражения плевры проявлялся уплотнением междолевой и париетальной плевры, а более чем у 1/2 пациентов – с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Синдром усиления и деформации легочного рисунка имел «сетчатый» характер вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений и участками консолидации по типу «матового стекла». Синдром аденопатии представлен двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии.

Рис. 1. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна: а – пациент, возраст 32 года, с IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ТОД, ГВП и КВП; б – пациент, возраст 29 лет, с IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ТОД и ГВП.



У больных в наблюдаемых группах не последнюю роль играло наложение одновременно нескольких патологий и изменений, развивающихся в легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД, в том числе связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией, в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, первичной легочной гипертензии и высокой частоты ХОБЛ, ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений, и при этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями отдельных ВП [5, 10, 19].

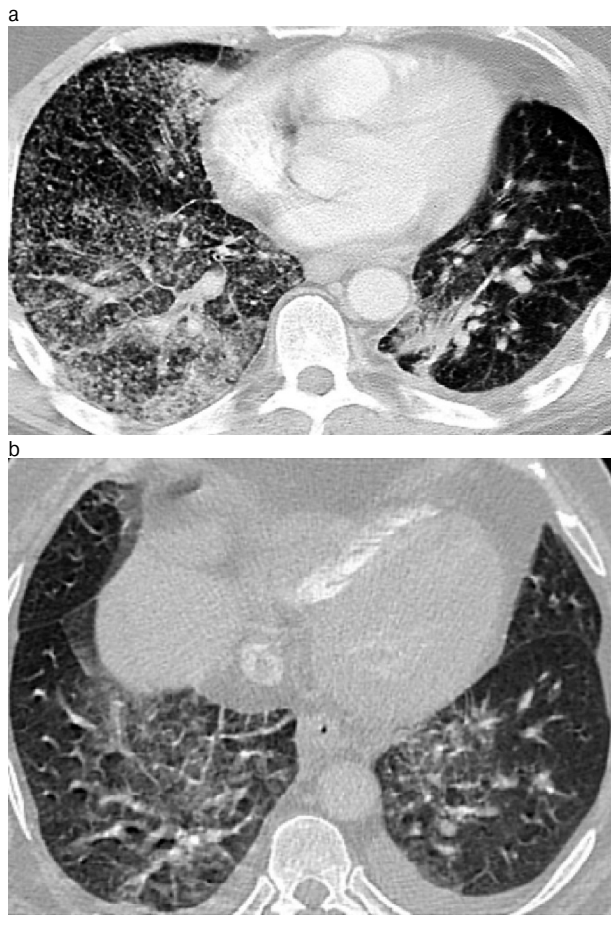
При этом площадь поражения легких у всех больных составляла 80–100% и являлась практически сопоставимой. Дифференцировать данные изменения, визуализирующиеся на КТ органов грудной клетки, по конкретным патологиям не представляется возможным ввиду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом установлении этиологии конкретных возбудителей.

В качестве примеров приводим снимки КТ органов грудной клетки у больных IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ, иллюстрирующие сходство визуализации патологических изменений в 1а и 1б группах (рис. 1, а, б) и в 2а и 2б группах (рис. 2, а, б).

Как видно на рис. 1 и 2, на снимках КТ органов грудной клетки визуализируются однотипные 4 синдрома: диссеминации, патологии плевры усиления и деформации легочного рисунка с участками «матового стекла» и аденопатии.

Таким образом, на КТ органов грудной клетки у больных с коморбидностью ТОД, ГВП и КВП или ТОД, ЦПМП и КВП и без КВП, IVB стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ с ИД визуализируются однотипные синдромы наложения нескольких патологий, дифференцировать которые не представляется

Рис. 2. КТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция, режим легочного окна: *a* – пациент, возраст 26 лет, с IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ТОД, ЦМВП и КВП; *b* – пациент, возраст 28 лет, с IVB стадией ВИЧ-инфекции с ИД в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ТОД и ЦМВП.



возможным, что требует своевременной диагностики с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления MBT, HVS-1, CMVH и SARS-CoV-2, что необходимо для адекватного своевременного этиологического лечения.

Обсуждение

Коморбидность ТОД, ГВП, ЦМВП и КВП у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностировалась через 5–8 лет после установления ВИЧ-инфекции у больных, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкогольные напитки и куривших табачные изделия и с сопутствующей патологией вирусного гепатита В или С и ХОБЛ в 66,3% случаев. При этом заболевание характеризовалось выраженным ИД и генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными поражениями. Это определяет сходство клинических проявлений и визуализацию КТ-изменений данной коморбидности, что затрудняет их различие ввиду одновременного наслоения сразу нескольких патологий с однотипными клиническими проявлениями и требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней для назначения своевременного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных. В то же время дифференцировать заболевания респираторной системы по клиническим и лучевым методам исследования не представляется возможным, что требует разработки новых подходов

в комплексной диагностике коморбидности ТОД и ВП различной этиологии в кабинетах противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным, и им в обязательном порядке необходимо регулярно проводить исследования для своевременного выявления COVID-19.

Заключение

Больные ТОД и ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере, представляют собой эпидемиологическую группу высокого риска заражения COVID-19 и заболевания КВП, а при выраженном ИД, ГВП и ЦМВП они должны регулярно подвергаться профилактическим исследованиям для своевременного выявления COVID-19 с целью их экстренной изоляции и лечения для предотвращения заражения контактирующих с ними лиц.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (протокол №77 от 07.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (protocol №677, 07.10.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

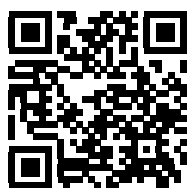
Литература/References

1. Cilloniz C, Torres A, Polverino E, et al. Community-acquired lung respiratory infections in HIV-infected patients: microbial aetiology and outcome. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1698-708. DOI:10.1183/09031936.00155813
2. Figueiredo-Mello C, Naucier P, Negra M, Levin A. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):57-78. DOI:10.1097/MD.00000000000005778
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. Режим доступа: <https://expose.gpntsbil.ru/expose/vnp-40ada057/book/D2020-2490878857701>. Ссылка активна на 03.10.2022

- [Belyakov NA, Rassokhin VV. HIV infection and comorbid conditions: monograph. Saint Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2020. Available at: <https://expose.gpntbsib.ru/expose/vnp-40ada057/book/D2020-2490878857701>. Accessed: 03.10.2022 (in Russian)].
4. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Акифьев В.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях оказания стационарной помощи. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):81-7 [Fazylov VH, Manapova ER, Akifyev VO. Clinical and epidemiological characteristics of secondary diseases in HIV-infected patients in the conditions of inpatient care. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020;9(4):81-7 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2020-9-4-81-87
 5. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents with HIV. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2021. Available at: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf. Accessed: 03.10.2022.
 6. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., и др. Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):78-86 [Mishina AV, Mishin VYu, Ergeshov AE, et al. Features of clinical manifestations and diagnostics of a combination of respiratory tuberculosis with opportunistic lung infections in adult patients with late stages of HIV infection with immunodeficiency. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):78-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.11.200184
 7. Азовцева О.В. Особенности течения герпетической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2010;2(3):37-41 [Azovtseva OV. Features of the course of herpetic infection on the background of HIV infection. *HIV infection and immunosuppression*. 2010;2(3):37-41 (in Russian)].
 8. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Боровская Н.А., и др. Клинико-иммунологические особенности герпесвирусных заболеваний при ВИЧ-инфекции. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010;3:62-4 [Sklyar LF, Markelova EV, Borovskaya NA, et al. Clinical and immunological features of herpesviral diseases in case of HIV-infection. *Pacific Journal*. 2010;3:62-4 (in Russian)].
 9. Anaedobe CG, Ajani TA. Co-infection of Herpes Simplex Virus Type 2 and HIV Infections among Pregnant Women in Ibadan, Nigeria. *J Glob Infect Dis*. 2019;11(1):19-24. DOI:10.4103/jgid.jgid-56-18
 10. Bartlett G, Redfield R, Pham P. Bartlett's Medical Management of HIV Infection. Oxford University Press. 2019. DOI:10.1093/med/9780190924775.001.0001
 11. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Орловский А.А., и др. Концентрация ДНК ЦМВ в биологических материалах – ключ к диагностике цитомегаловирусной пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. *Журнал инфектологии (S1)*. 2019;11(3):109-17 [Shakhgildyan VI, Yandriinskaya MS, Orlovsky AA, et al. The concentration of CMV DNA in biological materials is the key to the diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in patients with HIV infection. *Journal of Infectology (S1)*. 2019;11(3):109-17 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-351
 12. Шахгильдян В.И., Ядрихинская М.С., Орловский А.А., и др. Вирусная, но не ковидная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021;11(3):69-7 [Shakhgildyan VI, Yandriinskaya MS, Orlovsky AA, et al. Viral, but not-covid pneumonia in patients with HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases*. 2021;11(3):69-7 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.3.69-77
 13. Gervasoni C, Meraviglia P, Riva A, et al. Clinical features and outcomes of HIV patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2276-8.
 14. Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV*. 2020;7(5):e314-6.
 15. Hoffmann C, Casado J, Härter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Medicine*. 2021;22(5):372-8. DOI:10.1111/hiv.13037
 16. Гаус А.А., Климова Н.В. Рентреноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2021;13(2):77-84 [Gauss AA, Klimova NV. Rentrenomorphological features of the COVID-19 and HIV infections. *HIV infection and immunosuppression*. 2021;13(2):77-84 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2021-13-2-77-84
 17. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., и др. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021;4:20-4 [Kravchenko AV, Kuimova UA, Kanestri VG, et al. Clinical course and approaches to therapy of patients with combined infection (HIV infection and COVID-19). *Epidemiology and infectious diseases*. 2021;4:20-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.4.20-4
 18. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М.–Тверь: Триада, 2014. https://aidsomsk.ru/sites/default/uploads/_-.pdf. Ссылка активна на 03.10.2022 [Federal clinical recommendations on diagnosis and management of TB in HIV-infected patients. Moscow–Tver: Triada, 2014. Available at: https://aidsomsk.ru/sites/default/uploads/_-.pdf. Accessed: 03.10.2022 (in Russian)].
 19. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. 2020. Режим доступа: <https://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslykh-2020/> Ссылка активна на 03.10.2022 [Clinical recommendations. HIV infection in adults. National Association of Specialists in the Prevention, Diagnosis and Treatment of HIV Infection. 2020. Available at: <https://rushiv.ru/klinicheskie-rekomendatsii-vich-infektsiya-u-vzroslykh-2020/> Accessed: 03.10.2022 (in Russian)].
 20. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022):248. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/060/193/original/BMP_COVID19_V16.pdf. Ссылка активна на 03.10.2022 [Temporary methodical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis, and management of the novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (18.08.2022):248. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/060/193/original/BMP_COVID19_V16.pdf. Accessed: 03.10.2022 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCTOR.RU

Новый подход в лечении хронического двустороннего паралитического стеноза гортани

П.И. Панченко, А.А. Кривопапов✉, П.А. Шамкина, Е.С. Мазеина

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

Аннотация

Вопросы хирургического лечения двустороннего паралитического стеноза гортани (ДПСГ) в настоящее время не теряют своей актуальности, поскольку число пациентов, страдающих данной патологией, неуклонно растет. Нейрогенные нарушения двигательной функции гортани наиболее часто возникают вследствие предшествующего оперативного вмешательства на щитовидной железе и верхних отделах средостения. Преобладающими жалобами таких пациентов являются одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам и нарушение фонарной функции. Таким образом, основными задачами в лечении хронических стенозов гортани является восстановление просвета голосовой щели для обеспечения адекватной дыхательной функции, предупреждения возникновения дыхательной недостаточности и сохранения социально значимого голоса. Использование полупроводниковых лазеров для выполнения ларингопластики при ДПСГ является крайне распространенной методикой, однако в литературе отсутствуют данные об использовании энергии полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм для выполнения данного оперативного вмешательства. В своей работе авторы на клиническом примере стремились показать преимущество разработанного на базе ФГБУ СПб НИИ ЛОР метода хирургического лечения ДПСГ с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм, благодаря которому удалось сократить сроки реабилитации со стороны дыхательной функции гортани и сохранить социально значимый голос.

Ключевые слова: двусторонний паралитический стеноз гортани, паралич гортани, ларингопластика, ларингохирургия, синий лазер, лазер 445 нм

Для цитирования: Панченко П.И., Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Мазеина Е.С. Новый подход в лечении хронического двустороннего паралитического стеноза гортани. Consilium Medicum. 2022;24(9):651–654. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201909

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

A new approach in the treatment of chronic bilateral paralytic stenosis of the larynx: A review

Pavel I. Panchenko, Aleksandr A. Krivopalov✉, Polina A. Shamkina, Ekaterina S. Mazeina

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

Abstract

The issues of surgical treatment of bilateral paralytic stenosis of the larynx do not lose their relevance today, since the proportion of patients suffering from this pathology is steadily increasing. Neurogenic disorders of laryngeal motor function most often occur due to previous surgical intervention on the thyroid gland and upper mediastinum. The predominant complaints of such patients are dyspnea, decreased tolerance to physical exertion and impaired lantern function. Thus, the main objectives in the treatment of chronic laryngeal stenosis are: restoration of the lumen of the vocal slit to ensure adequate respiratory function, prevention of respiratory failure and preservation of socially significant voice. The use of semiconductor lasers for laryngoplasty in bilateral paralytic stenoses of the larynx is a very common technique, however, there are no data in the literature on the use of semiconductor laser energy with a wave length of 445 nm for this surgical intervention. In their work the authors tried to show the advantages of the surgical treatment of bilateral paralytic laryngeal stenosis using 445 nm semiconductor laser, developed at the Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, which allowed to reduce rehabilitation period of respiratory function and preserve socially significant voice, using a clinical example.

Keywords: bilateral chronic paralytic laryngeal stenosis, laryngeal paralysis, laryngoplasty, laryngeal surgery, blue laser, laser 445 nm

For citation: Panchenko PI, Krivopalov AA, Shamkina PA, Mazeina ES. A new approach in the treatment of chronic bilateral paralytic stenosis of the larynx: A review. Consilium Medicum. 2022;24(9):651–654. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201909

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кривопапов Александр Александрович** – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательским отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: krivopalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6047-4924

Панченко Павел Игоревич – мл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: p.panchenko@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-3380-7228

Шамкина Полина Александровна – мл. науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: p.s.ent@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4595-365X

Мазеина Екатерина Сергеевна – ординатор 2-го года обучения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: katyamzn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3326-7636

✉ **Aleksandr A. Krivopalov** – D. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: krivopalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6047-4924

Pavel I. Panchenko – Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: p.panchenko@niilor.ru; ORCID: 0000-0002-3380-7228

Polina A. Shamkina – Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: p.s.ent@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4595-365X

Ekaterina S. Mazeina – Clinical Resident, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: katyamzn@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3326-7636

Введение

До сегодняшнего дня проблема лечения хронического двустороннего паралитического стеноза гортани (ДПСГ) остается актуальной, особенно на фоне тенденции к увеличению числа пациентов с данной патологией. Распространенность нарушений двигательной функции гортани в общей структуре заболеваний верхних дыхательных путей составляет до 55–70% от числа общей ЛОР-патологии [1, 2]. Необходимо подчеркнуть, что более 68% пациентов являются лицами трудоспособного возраста, основная часть которых – женщины [2, 3].

Гортань является наиболее узкой частью верхних дыхательных путей, поэтому анатомические изменения или нейрогенные нарушения ее функций могут привести к клинически выраженному нарушению дыхания и значительному снижению качества жизни пациента [3, 4]. Стеноз складкового отдела гортани возникает преимущественно в результате двустороннего пареза голосовых складок, вызванного поражением возвратных гортанных нервов, что наиболее часто является следствием хирургических вмешательств в области шеи (в первую очередь на щитовидной железе) и верхних отделах средостения [4, 5].

При двустороннем параличе гортани голосовые складки обычно находятся в фиксированном парамедианном положении, что обуславливает уменьшение просвета голосовой щели и влечет за собой гиповентиляцию и недостаточную перфузию легких [5, 6]. Поэтому основной задачей хирургического этапа служит улучшение дыхательной функции гортани за счет механического расширения просвета голосовой щели [6, 7].

Основным методом хирургического лечения хронических стенозов гортани является реконструктивная ларингопластика с использованием современных лазерных хирургических систем [4, 5, 7]. На базе ФГБУ СПб НИИ ЛОР разработан метод хирургического лечения ДПСГ с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм*. Предложенный метод позволяет восстановить необходимый просвет голосовой щели для достаточного дыхания, сохранив при этом удовлетворительное качество голоса. Подробнее остановимся на одном клиническом случае.

Пациентка С., 71 год, обратилась в ФГБУ СПб НИИ ЛОР в сентябре 2021 г. с жалобами на постоянную осиплость, ощущение нехватки воздуха при бытовой нагрузке, одышку. Из анамнеза заболевания известно, что в 2018 г. пациентке выполнено хирургическое лечение по поводу диффузного токсического зоба. В раннем послеоперационном периоде отмечено умеренное затруднение дыхания. Спустя год после оперативного лечения пациентка начала отмечать дальнейшее ухудшение дыхательной функции (появление одышки в покое), однако несмотря на рекомендации по наложению трахеостомы пациентка категорически отказывалась от данного вмешательства. Было рекомендовано выполнение ларинготрахеопластики под эндотрахеальным наркозом с целью реабилитации дыхательной функции.

При выполнении видеостробоскопии гортани до операции (рис. 1): слизистая оболочка гортани розовая, влажная. Надгортанник не изменен. Грушевидные синусы и валлеккулы свободные. Вестибулярные складки не изменены. Черпаловидные хрящи неподвижны. Голосовые складки серые, неподвижны, находятся в парамедианном положении. Расстояние между истинными голосовыми складками около 1 мм. В момент вдоха в задней трети просвет гортани увеличивается до 2 мм. Периодически наблюдается ограничение смещения левой голосовой складки на 1–2 мм. Подскладковый отдел не визуализируется.

Установлен клинический диагноз: хронический ДПСГ. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II ста-

Рис. 1. Эндоскопическая картина гортани до операции.

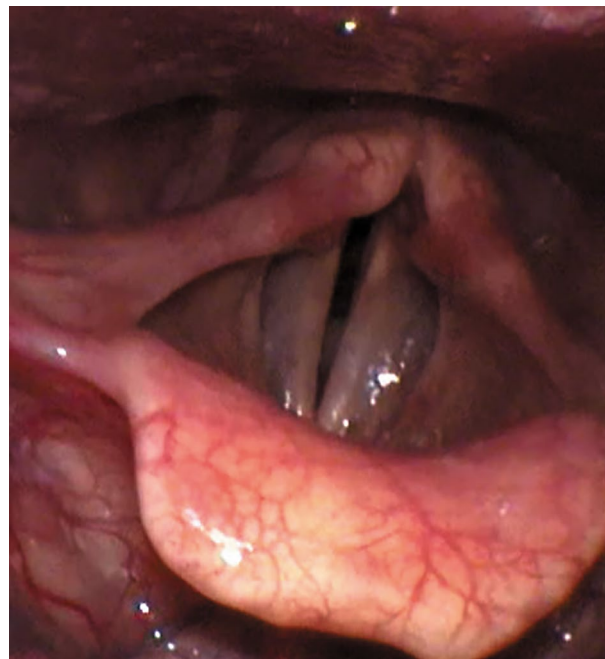


Рис. 2. Эндоскопическая картина через 2 дня после оперативного вмешательства.

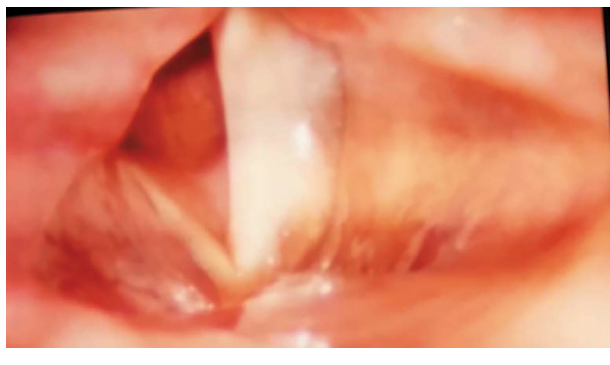


дии, артериальная гипертензия 1-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3-й степени. Послеоперационный гипотиреоз, компенсированный заместительной гормональной терапией. Хронический гастрит, ремиссия. Желчнокаменная болезнь, состояние после холецистэктомии.

На основании результатов эндоскопического исследования и жалоб пациентки принято решение о выполнении ларинготрахеопластики с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм (TruBlue; A.R.C. Laser Company). Метод разработан на базе СПб НИИ ЛОР и внедрен в клиническую практику*.

В условиях многокомпонентной анестезии с использованием высокочастотной вентиляции легких (аппарат Twin stream) при прямой опорной микроларингоскопии визуализирован голосовой отдел гортани. С использованием хирургического полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм оптоволоком 300 мкм (мощность 8 Вт, импульс 30 мс, пауза 130 мс) в атмосфере инертного газа произведен разрез слизистой оболочки правой голосовой складки в средней трети с переходом на вестибулярную складку. Далее с помощью холодных инструментов произ-

*Патентная справка №013505 11/03, 2022 «Способ хирургического лечения стенозов голосового отдела гортани».

Рис. 3. Эндоскопическая картина на 12-е сутки после оперативного вмешательства.**Рис. 4. Эндоскопическая картина гортани через 6 мес после вмешательства.**

ведена отсепаровка лоскута слизистой оболочки верхней поверхности истинной голосовой складки с резекцией голосового отростка и части тела черпаловидного хряща справа. Лоскут уложен на раневую поверхность, фиксирован швами Моносул 6:0. Кровотечение в ходе оперативного вмешательства отсутствовало. Заканчивали оперативное вмешательство обработкой слизистой гортани мазью Гидрокортизон.

Видеоэндостробиоскопия на 2-е сутки после оперативного лечения (рис. 2): вход в гортань свободный, слизистая гортани слабо гиперемирована, неотечна. Надгортанник, черпало – надгортанные складки не изменены. Реактивные воспалительные явления не выражены. Голосовые складки: левая в парамедианном положении, правая резецирована в задне-средней трети. Фиксация лоскута слизистой оболочки достаточная, швы состоятельны. Межскладочный просвет в задней трети около 5 мм. Просвет для дыхания широкий. Подголосовой отдел свободен.

Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдалось. Было рекомендовано соблюдение щадящего голосового режима 2 нед, диеты. Назначена медикаментозная терапия: антибиотики, системные глюкокортикостероиды, ингаляции с противовоспалительными и противоотечными препаратами, антирефлюксная терапия.

Видеоэндостробиоскопия на момент выписки, 12-е сутки после операции (рис. 3): слизистая гортани розовая, влажная. Надгортанник, черпалонадгортанные складки не изменены. Реактивные воспалительные явления слизистой оболочки отсутствуют. Голосовые складки: левая в парамедианном положении, правая резецирована в задне-средней трети, голосовая щель треугольной формы. Приживление лоскута

Таблица 1. Результаты исследования функции внешнего дыхания до и после операции

Показатель	До операции	Через 6 мес после операции
ФЖЕЛ	3,05	3,55
ОФВ ₁	2,53	2,94
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,67	0,828
МОС ₂₅	1,01	1,44

Примечание. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, МОС₂₅ – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ.

слизистой оболочки полное. Расстояние между истинными голосовыми складками в задней трети около 7 мм. Просвет для дыхания широкий. Подголосовой отдел свободен.

На момент выписки пациентка отметила улучшение дыхательной функции и повышение толерантности к физическим нагрузкам.

Отдаленные результаты видеоэндостробиоскопии через 6 мес после оперативного лечения (рис. 4): Надгортанник, черпало – надгортанные складки не изменены. Правый черпаловидный хрящ и правая вестибулярная складка без реактивных явлений. Голосовые складки: левая серая, правая резецирована в средне-задней средней трети, без воспалительных явлений. Межскладочный просвет в задней трети около 8 мм. Просвет для дыхания широкий. Подголосовой отдел свободен.

По результатам исследования функции внешнего дыхания перед операцией и в отдаленном периоде также получена положительная динамика (табл. 1).

Обсуждение

Полупроводниковый лазер 445 нм обладает высоко выраженными фотоангиолитическими свойствами. Позволяет осуществлять как качественную коагуляцию, так и разрез тканей [7, 8]. Помимо этого за счет работы в атмосфере инертного газа (интраоперационная подача гелия за счет установки Flow Control) удастся добиться хорошей визуализации операционного поля благодаря устранению возникающего дыма в операционном поле. При использовании лазера 445 нм в атмосфере инертного газа отсутствие кислорода в операционном поле сводит к минимуму эффект карбонизации тканей, что уменьшает термическое повреждение прилежащих тканей [8, 9].

Использование полупроводниковых лазеров для выполнения ларингопластики при ДПСГ является распространенной методикой, однако в литературе отсутствуют данные об использовании энергии полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм для выполнения данного оперативного вмешательства [9–11].

Таким образом, представленный клинический случай хирургического лечения ДПСГ с использованием синего лазера показывает преимущества данной методики, благодаря которой удастся сократить время хирургического вмешательства, уменьшить выраженность реактивных явлений в рабочей области и добиться быстрого заживления операционной раны. Данный способ позволяет ускорить реабилитацию пациентов со стороны дыхательной функции гортани и сохранить социально значимый голос.

Заключение

На сегодняшний день ларингопластика является наиболее эффективным и безопасным методом восстановления дыхательной функции при ДПСГ. Использование полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм обеспечивает выполнение качественного и бескровного разреза с минимальным перитканевым воспалением, что достигается за счет высоких резекционных и коагуляционных свойств

лазера. Таким образом, использование данного лазера в хирургии параличей гортани является хорошим вариантом выполнения резекционной ларингопластики.

Разработанный на базе ФГБУ СПб НИИ ЛОР метод хирургического лечения ДПСГ с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм позволяет восстановить необходимый просвет голосовой щели для достаточного дыхания, сохранив при этом удовлетворительное качество голоса, что способствует существенному повышению качества жизни пациента.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ СПб НИИ ЛОР («Способ хирургического лечения стенозов голосового отдела гортани» №35 от 20.01.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech ("A method of surgical treatment of stenoses of the vocal pharynx" protocol №35). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

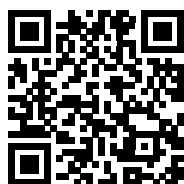
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Кирасирова Е.А., Лафуткина Н.В., Мамедов Р.Ф., и др. Современные аспекты лечения больных двусторонним параличом гортани. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(1):4-8 [Kirasirova EA, Lafutkina NV, Mamedov RF, et al. Current aspects of treatment of patients with bilateral laryngeal paralysis. *Science and Innovations in Medicine*. 2020;5(1):4-8 (in Russian)]. DOI:10.35693/2500-1388-2020-5-1-4-8
2. Степанова Ю.Е., Готовыхина Т.В., Мохотаева М.В., Махоткина Н.Н. Комплексная реабилитация пациентов с односторонним парезом гортани после хирургического вмешательства на щитовидной железе (медико-педагогические рекомендации). *Российская оториноларингология*. 2014;4(71):131-7 [Stepanova YE, Gotovyahina TV, Mokhotayeva MV, Mahotkina NN. Complex rehabilitation of patients with unilateral vocal fold paresis after thyroid surgery (medical and pedagogical recommendations). *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2014;4(71):131-7 (in Russian)].
3. Подкопаева Ю.Ю., Кривопалов А.А. Современные представления о диагностике и лечении хронических двусторонних паралитических стенозов гортани. *Российская оториноларингология*. 2013;6(67):146-55 [Podkopaeva JJ, Krivopalov AA. Current understanding of the diagnosis and treatment of chronic bilateral laryngeal paralytic stenosis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2013;6(67):146-55 (in Russian)].
4. Кривопалов А.А., Подкопаева Ю.Ю. Лазерная эндоскопическая ларингопластика в лечении хронических паралитических стенозов гортани. *Медицинский совет*. 2015;8:32-5 [Krivopalov AA, Podkopaeva YY. Endoscopic laser laryngoplasty in the treatment of chronic paralytic laryngeal stenosis. *Medical Council*. 2015;8:32-5 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2015-8-32-35
5. Kraimer KL, Husain I. Updated Medical and Surgical Treatment for Common Benign Laryngeal Lesions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):745-57. DOI:10.1016/j.otc.2019.03.017
6. Кривопалов А.А., Брайко И.И., Шамкина П.А., Канина А.Д. Хирургическое лечение двусторонних паралитических стенозов гортани. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):79-86 [Krivopalov AA, Braiko II, Shamkina PA, Kanina AD. Surgical treatment of bilateral paralytic laryngeal stenosis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(3):79-86 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-3-79-86
7. Hess MM, Fleischer S, Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(6):1557-67. DOI:10.1007/s00405-018-4974-8
8. Кривопалов А.А., Шамкина П.А., Степанова Ю.Е., и др. Хирургия доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с использованием полупроводникового лазера с длиной волны 445 нм. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):102-8 [Krivopalov AA, Shamkina PA, Stepanova YE, et al. Surgery of benign and tumor-like laryngeal formations using 445 nm semiconductor laser. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):102-8 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-6-102-108
9. Кривопалов А.А., Шамкина П.А., Степанова Ю.Е., и др. Хирургия доброкачественных и опухолеподобных образований гортани с использованием полупроводникового лазера 445 нм: послеоперационное ведение. *Медицинский совет*. 2021;18:178-83 [Krivopalov AA, Shamkina PA, Stepanova YE, et al. Endolaryngeal surgery of benign vocal fold lesions with a 445 nm semiconductor laser: postoperative management. *Medical Council*. 2021;18:178-83 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-178-183
10. Lin RJ, Iakovlev V, Streutker C, et al. Blue Light Laser Results in Less Vocal Fold Scarring Compared to KTP Laser in Normal Rat Vocal Folds. *Laryngoscope*. 2021;131(4):853-8. DOI:10.1002/lary.28892
11. Козырева Е.Е., Шамкина П.А., Ильина В.А., Чуфистова А.В. Экспериментальное исследование параметров и методик хирургического воздействия лазера с длиной волны излучения 445 нм. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):60-3 [Kozyreva EE, Shamkina PA, Il'ina VA, Chufistova AV. Experimental study of parameters and methods of surgical treatment with 445 nm laser. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):60-3 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-6-60-63

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022



OMNIDOCOR.RU

Саркоидоз носоглотки. Клинический случай

К.И. Сапова^{✉1}, С.С. Гайдуков¹, А.В. Воронов¹, А.Н. Наumenко², И.И. Саркисян³

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

²ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Саркоидоз является полисистемным воспалительным хроническим заболеванием, характеризующимся наличием неказеозных гранулем чаще всего в легких и во внутригрудных лимфатических узлах. Назофарингеальная форма относится к редким локализациям данного вида воспалительного процесса. Клиническими проявлениями патологии служат затруднение носового дыхания, гнусавость и постназальный синдром. Эндоскопия носоглотки, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются основными диагностическими методами выявления поражений этой зоны. Верифицировать диагноз возможно посредством гистологического исследования патологического процесса. Учитывая вторичный характер распространения саркоидоза, всем пациентам рекомендована консультация врача-ревматолога для подбора адекватной системной терапии. Рассмотрен клинический пример ведения пациента с саркоидозом носоглотки.

Ключевые слова: саркоидоз, носоглотка, эндоскопия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, биопсия

Для цитирования: Сапова К.И., Гайдуков С.С., Воронов А.В., Наumenко А.Н., Саркисян И.И. Саркоидоз носоглотки. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(9):655–658. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201945

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

CASE REPORT

Nasopharyngeal sarcoidosis: a clinical case

Kseniia I. Sapova^{✉1}, Stanislav S. Gaydukov¹, Aleksey V. Voronov¹, Arkadiy N. Naumenko², Irina I. Sarkisyan³

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

²Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Sarcoidosis is a chronic multisystem inflammatory disease characterized by non-caseous granulomas, most commonly in the lungs and intrathoracic lymph nodes. The nasopharyngeal disease is a rare localization of sarcoidosis. Clinical presentations include difficulty in nasal breathing, rhinophonia, and postnasal syndrome. Nasopharyngeal endoscopy, computed tomography, and magnetic resonance imaging are the main diagnostic methods for detecting lesions in this area. The histological examination provides the diagnosis verification. Considering the frequent secondary spread of sarcoidosis, all patients should consult a rheumatologist to select adequate systemic therapy. We provide a clinical case illustrating the management of a patient with nasopharyngeal sarcoidosis.

Keywords: sarcoidosis, nasopharynx, endoscopy, computed tomography, magnetic resonance imaging, biopsy

For citation: Sapova KI, Gaydukov SS, Voronov AV, Naumenko AN, Sarkisyan II. Nasopharyngeal sarcoidosis: a clinical case. Consilium Medicum. 2022;24(9):655–658. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201945

Введение

Саркоидоз является системным воспалительным заболеванием неутонченной этиологии, характеризующимся образованием неказеозных гранулем, мультисистемным поражением с вовлечением различных органов и сис-

тем [1]. Заболеваемость саркоидозом в России составляет 2–7 случаев на 100 тыс. взрослого населения [2, 3]. Летальность от саркоидоза – приблизительно 5% всех случаев заболевания, причем у 25% больных выявляется поражение миокарда [4].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сапова Ксения Игоревна** – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: ksenia_sapova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8227-1423

Гайдуков Станислав Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: gsstas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7811-9835

Воронов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, зам. дир. по клинической работе ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: voronovdoc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4030-8571

Наumenко Аркадий Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием оториноларингологии ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова». E-mail: naumenko_rhinology@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7180-4829

Саркисян Ирина Ильинична – канд. мед. наук, доц. каф. пластической и реконструктивной хирургии фак-та послеузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: dr.sarkisyan.ir@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8200-714X

✉ **Kseniia I. Sapova** – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: ksenia_sapova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8227-1423

Stanislav S. Gaydukov – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: gsstas@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7811-9835

Aleksey V. Voronov – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: voronovdoc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4030-8571

Arkadiy N. Naumenko – Cand. Sci. (Med.), Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center. E-mail: naumenko_rhinology@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7180-4829

Irina I. Sarkisyan – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: dr.sarkisyan.ir@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8200-714X

Этиология саркоидоза по-прежнему неясна. Одна из теорий, объясняющих развитие саркоидоза, указывает на различные экзогенные факторы (бактерии, вирусы, лекарственные препараты и антитела к ним, а также различные гаптены), которые могут провоцировать развитие характерного для саркоидоза асептического гранулематозного воспаления, в дальнейшем прогрессирующего аутохтонно (для его поддержания не требуется присутствия инициировавшего агента) [5]. У части больных саркоидозом выявляются заметное ослабление реакции гиперчувствительности замедленного типа, анергия к туберкулину и фиксация определенных антител на клетках гранулем. Увеличение частоты саркоидоза среди лиц, контактирующих с различными поллютантами, в том числе в концентрациях, более низких, чем вызывающие соответствующие специфические поражения легких, позволяет обсуждать этиологическую роль неорганических пылей при данном заболевании [6].

Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидноклеточная гранулема – компактное скопление мононуклеарных фагоцитов (макрофагов и эпителиоидных клеток) с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов или без них [7].

Клинические проявления саркоидоза крайне разнообразны – от изолированного бессимптомного увеличения внутригрудных лимфатических узлов до тяжелого инвалидизирующего полиорганного поражения с летальным исходом вследствие остановки сердца или развития тяжелой неврологической недостаточности. Наиболее частой локализацией патологического процесса являются легкие (80–90%) [8]. Но необходимо помнить и о других проявлениях данного заболевания: поражение кожи отмечается у 16–32% пациентов, глаз – в 5–23% случаев, печень затронута у 12–20% пациентов, лимфатические узлы поражаются у 13–15% больных [9]. К более редким органам-мишеням можно отнести селезенку (5–10%), органы нервной системы (3–9%), сердце (2–5%) [10].

Основным и широко используемым методом лечения саркоидоза является применение системных глюкокортикостероидов, однако ранняя гормональная терапия сопровождается высокой частотой нежелательных реакций, ухудшает отдаленный прогноз заболевания, увеличивает частоту рецидивов [11].

Накоплен достаточный опыт применения цитостатиков и антиметаболитов, среди которых лидирует метотрексат, зарекомендовавший себя как эффективное и относительно безопасное средство в ревматологии. Однако отношение к применению этих препаратов в лечении саркоидоза различное – от полного отказа до широкого назначения [12].

Использование инновационных таргетных технологий при саркоидозе также остается предметом дискуссий. С одной стороны, инфликсимаб, этанерцепт, ритуксимаб и другие изучаются при рефрактерном к общепринятым методам лечения саркоидозе. Их даже включают в схемы лечения этого вида гранулематоза, несмотря на крайне слабую доказательную базу. С другой стороны, саркоидоз или саркоидные реакции рассматриваются как ятрогения при применении этих препаратов. При этом большинство исследователей и клиницистов признают, что у 50–70% вновь выявленных больных имеется шанс развития спонтанной ремиссии в отсутствие иммуносупрессии. Показанием к лечению является прогрессирование саркоидоза.

Саркоидоз с поражением верхних дыхательных путей является достаточно редким заболеванием. Наиболее часто в данный вид патологического процесса вовлекается околоушная слюнная железа (по данным разных авторов, до 6% случаев всех локализаций). Встречаются как изолированная клиническая форма, так и патология, ассоциированная с синдромом Херфордта [13]. Назофарингеальная форма встречается очень редко [14]. Также заболевание может возникать как изолированное поражение верхних

дыхательных путей при саркоидозе или в сочетании с другими системными проявлениями, зачастую с поражением легких [15, 16].

В статье приводится описание клинического случая пациента с гистологически подтвержденным диагнозом саркоидоза носоглотки, проходившего лечение в хирургическом отделении для взрослых ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» в 2022 г.

Клинический случай

Пациент Ч., 39 лет, обратился с жалобами на затруднение носового дыхания, чувство заложенности носа, скопление слизи в носоглотке. Из анамнеза известно, что в 2021 г. пациенту выполнена септопластика. Интраоперационно под контролем видеоэндоскопического оборудования в своде носоглотки были визуализированы массивные разрастания, напоминающие остатки лимфоидной ткани. Учитывая возраст пациента, отсутствие обследования у врача-инфекциониста на наличие персистирующей вирусной инфекции, лечащий врач принял решение о дальнейшем консервативном лечении и наблюдении. Также известно, что пациент в течение длительного времени наблюдается у врача-пульмонолога с диагнозом саркоидоза легких. В 2007 г. для верификации диагноза выполнены пункция и биопсия окологрудных лимфоузлов. Системную гормональную и цитостатическую терапию на момент обращения к врачам-оториноларингологам пациент не получал. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены двустороннее увеличение средостенных лимфатических узлов, диссеминированные легочные гранулемы.

На первичном осмотре при передней риноскопии: слизистая оболочка полости носа умеренно гиперемирована, раздражена, несколько отека, покрыта обилием слизисто-геморрагических корочек; в перегородке носа по средней линии, в области костнохрящевой сочленения отмечена перфорация диаметром около 2 см, края неэпителизованы, покрыты корочками; носовые раковины выражено отечны, при анемизации сокращаются слабо; в своде носоглотки в центральных отделах определяется патологическая ткань с дольчатой структурой, плотная, при попытке пункции – незначительная кровоточивость, скудное количество слизи; устья слуховых труб obturated, при глотке – открыты; в средних носовых ходах определяется полипозно измененная слизистая оболочка.

Пациент предоставил заключение врача-инфекциониста, данных о наличии герпесвирусной инфекции, инфекции, вызываемой вирусом Эпштейна–Барр, и цитомегаловирусной инфекции не получено. Пациенту назначена компьютерная и магнитно-резонансная томография околоносовых пазух для определения распространения патологического процесса, а также исключения инвазии в смежные анатомические области (рис. 2, 3). В предоперационном периоде под контролем эндоскопического оборудования пациенту выполнен забор материала из свода носоглотки, верифицирован диагноз саркоидоза носоглотки (рис. 1, 4).

Пациенту выполнено оперативное вмешательство – удаление саркоидозных гранул в своде носоглотки. Кровопотеря составила 1300 мл, гемотрансфузия не выполнялась. В послеоперационном периоде пациенту назначены топические глюкокортикостероидные препараты по стандартной схеме в течение 2 мес, антибактериальные мази, орошение полости носа и носоглотки. При контрольном видеоэндоскопическом обследовании данных о продолженном воспалительном процессе в своде носоглотки не получено. Пациенту рекомендовано продолжить наблюдение у врача-пульмонолога, назначена консультация врача-ревматолога для решения вопроса о назначении системной

Рис. 1. Эндоскопическая картина пациента с диагнозом саркоидоза носоглотки.

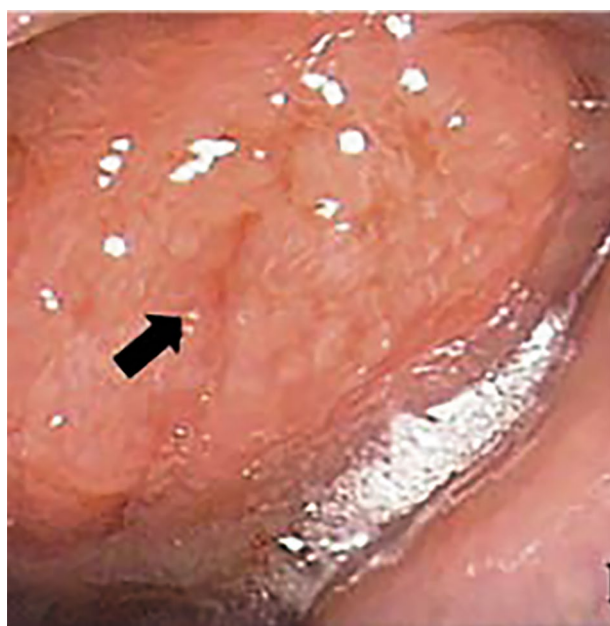


Рис. 2. Результаты компьютерной томографии околоносовых пазух у пациента с диагнозом саркоидоза носоглотки. Стрелками обозначен патологический процесс.

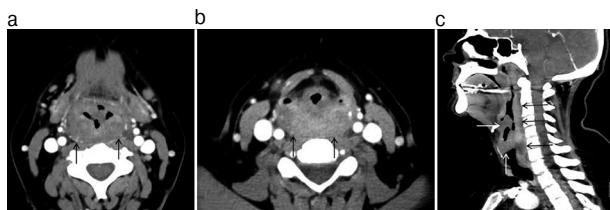
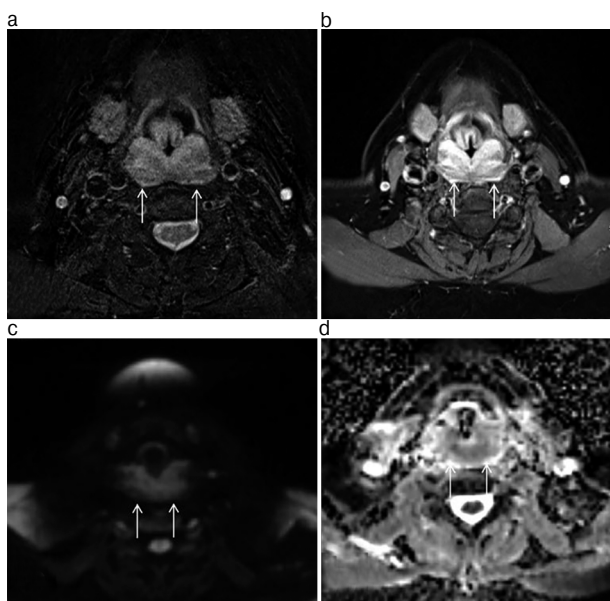
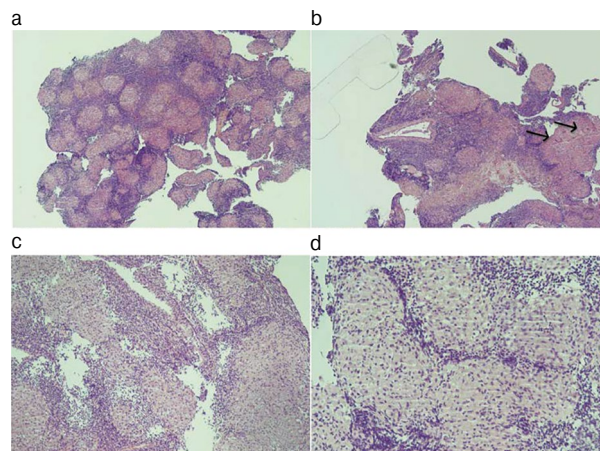


Рис. 3. Результаты магнитно-резонансной томографии околоносовых пазух у пациента с диагнозом саркоидоза носоглотки. Стрелками обозначен патологический процесс.



противовоспалительной терапии. Интерес представленного клинического наблюдения обусловлен крайне редкой локализацией эпителиально-клеточных гранул в носоглотке.

Рис. 4. Морфологическая картина саркоидоза – ткань носоглотки с многочисленными диффузными неказеозными эпителиоидными гранулемами, состоящими из эпителиоидных клеток (a–d) с редкими гигантскими клетками Лангханса (выделены стрелками на рис. b).



Заключение

Саркоидоз является хроническим воспалительным заболеванием, которое может поражать верхние дыхательные пути. Назофарингеальную форму саркоидоза необходимо учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний верхних дыхательных путей (гипертрофия аденоидов, киста Торнвальда, карцинома носоглотки, гранулематоз с полиангиитом и прочие). Биопсия неспецифических поражений носоглотки позволяет верифицировать характер патологического процесса и рекомендована как метод выбора при ранней диагностике саркоидоза. Всем пациентам, у которых в анамнезе установлен диагноз легочного саркоидоза, с жалобами на симптомы со стороны верхних дыхательных путей, необходимо рекомендовать обследование у врача-оториноларинголога для определения вторичной внелегочной локализации саркоидоза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Гайдар Е.Н., Горская Е.В. Саркоидоз органов дыхания. *Главный врач Юга России*. 2018;2(60):61-5 [Gaidar EN, Gorskaia EV. Sarkoidoz organov dykhanii. *Glavnyi vrach Iuga Rossii*. 2018;2(60):61-5 (in Russian)].
2. Есенгельдинова М.А. Саркоидоз: предикторы заболеваемости и распространенности. *Медицина и экология*. 2020;3(96):33-41 [Yessengeidinova MA. Sarcoidosis: predictors of incidence and prevalence. *Medicine and ecology*. 2020;3(96):33-41 (in Russian)].
3. Бабияк В.И., Пашчинин А.Н., Тулкин В.Н. О редких болезнях. *Российская оториноларингология*. 2011;2:31-8 [Babiiak VI, Pashchinin AN, Tulkin VN. O redkikh bolezniakh. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2011;2:31-8 (in Russian)].
4. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н., и др. Интерстициальные болезни легких. М.: Литтерра, 2007 [Kogan EA, Kornev BM, Popova EN, et al. Interstitial'nye bolezni legkikh. Moscow: Litterra, 2007 (in Russian)].
5. Суркова Л.К., Бородин Г.Л., Шпаковская Н.С. Саркоидоз органов дыхания: иммунопатогенетические аспекты и диагностические проблемы. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2019;16(4):488-98 [Surkova LK, Borodina GL, Shpakovskaya NS. Respiratory sarcoidosis: immunopathogenetic aspects and diagnostic problems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2019;16(4):488-98 (in Russian)]. DOI:10.29235/1814-6023-2019-16-4-488-498
6. Стрижаков Л.А., Винников Д.В., Рыбина Т.М., и др. Саркоидоз и вредные факторы производственной среды: систематический обзор исследований в странах бывшего Советского Союза. *Профилактическая медицина*. 2022;25(2):91-9 [Strizhakov LA, Vinnikov DV, Rybina TM, et al. Sarcoidosis and occupational hazards: a systematic review of research in the countries of the former Soviet Union. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2022;25(2):91-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed2022502191
7. Soares MT, Sousa C, Garanito L, Freire F. Extensive upper respiratory tract sarcoidosis. *BMJ Case Rep*. 2016;10:1136. DOI:10.1136/bcr-2015-213325
8. Визель А.А., Визель И.Ю. Саркоидоз в выступлениях и публикациях ежегодной конференции Американского торакального общества (ATS 2016). *ПМЖ*. 2017;25(3):206-10 [Vizel AA, Vizel IYu. Sarcoidosis in oral presentations and publications of annual conference of American thoracic society (ATS 2016). *PMJ*. 2017;25(3):206-10 (in Russian)].
9. Collin B, Rajaratnam R, Lim R, Lewis H. A retrospective analysis of 34 patients with cutaneous sarcoidosis assessed in a dermatology department. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(2):131-4. DOI:10.1111/j.1365-2230.2009.03400.x
10. Kirsten A-M, Watz H, Kirsten D. Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses – a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. *BMC Pulm Med*. 2013;13(1):59. DOI:10.1186/1471-2466-13-59
11. Mastan S, Advani R, Stobbs N, Kumar N. A rare manifestation of a multisystemic disease: a case of vocal cord palsy secondary to sarcoidosis. *Case Reports*. 2015;2015(1):bcr2015209728. DOI:10.1136/bcr-2015-209728
12. Rottoli P, Bargagli E, Chidichimo C, et al. Sarcoidosis with upper respiratory tract involvement. *Respir Med*. 2006;100(2):253-7. DOI:10.1016/j.rmed.2005.04.018
13. Яременко А.И., Разумова А.Я., Кутукова С.И., Байкалова П.М. Диагностика синдрома Херфордта-Вальденстрема. Два клинических случая. *Стоматология*. 2019;98(6):117-20 [Yaremenko AI, Razumova AY, Kutukova SI, Baikalova PM. Heerfordt-Waldenström disease. Report of two clinical cases. *Russian Journal of Stomatology = Stomatologiya*. 2019;98(6):117-20 (in Russian)]. DOI:10.17116/stomat20199806117
14. Benettini G, Bruschini L, Fiacchini G, et al. Nasopharyngeal sarcoidosis: case reports and literature review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022;39(1):11084. DOI:10.36141/svdl.v39i1.11084
15. Киселев А.С., Вавилова А.А. Редкие заболевания в практике поликлинического оториноларинголога. Некоторые аспекты диагностики. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):113-22 [Kiselev AS, Vavilova AA. Rare diseases in practice of otorhinolaryngologist of outpatient clinic. Some aspects of diagnostics. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(4):113-122 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-4-113-22
16. Hilal F, Mahdi E, Nada A. Atypical and uncommon presentation of sarcoidosis with long segment involvement of the pharynx and larynx: Case report and review of literature. *Radiol Case Reports*. 2022;17(8):2878-82. DOI:10.1016/j.radcr.2022.05.065

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2022**Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022**

Гиперакузия у детей

Е.А. Левина^{✉1}, С.В. Левин^{1,2}, А.В. Храмов³, С.Б. Сугарова¹, В.А. Воронов²

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

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

³ФГБОУ ВО «Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д.Ф. Устинова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Проблема гиперакузии – состояния, при котором повышена чувствительность к звукам, – распространена в мировой практике. Согласно классификации заболеваний Международной классификации болезней Всемирной организации здравоохранения понятие «гиперакузия» используется в качестве общего термина для аномальных слуховых ощущений (код по Международной классификации болезней H93.2). До 17% детей и подростков беспокоят неприятные ощущения при звуках окружающей среды. В данном обзоре мы хотели бы проанализировать современное состояние вопроса, разобраться в терминологии сходных состояний; изучить характер жалоб, разновидности и причины возникновения этого состояния, взаимосвязь с сопутствующими заболеваниями; обозначить диагностические принципы, алгоритмы ведения пациентов с гиперакузией разными специалистами; рассмотреть предложенные в мировой практике варианты лечения и реабилитации детей и подростков, страдающих гиперакузией.

Ключевые слова: гиперакузия, фонофобия, мизофония, феномен ускоренного нарастания громкости, рекрутмент, слуховое восприятие, наушники

Для цитирования: Левина Е.А., Левин С.В., Храмов А.В., Сугарова С.Б., Воронов В.А. Гиперакузия у детей. Consilium Medicum. 2022;24(9):659–664. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201959

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Hyperacusis in children: A review

Elena A. Levina^{✉1}, Sergey V. Levin^{1,2}, Alexey V. Khramov³, Serafima B. Sugarova¹, Victor A. Voronov²

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

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

³Ustinov Baltic State Technical University “VOENMEH”, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The problem of hyperacusis – a condition in which sensitivity to sounds is increased – is common in world practice. According to the ICD classification of diseases of the World Health Organization (WHO), the concept of “hyperacusis” is used as a general term for abnormal auditory sensations, (ICD code H93.2). Up to 17% of children and adolescents are disturbed by unpleasant sensations in the sounds of the environment. In this review, we would like to analyze the current state of the issue, to understand the terminology of similar conditions. To study the nature of complaints, varieties and causes of this condition, the relationship with concomitant diseases. Designate diagnostic principles, algorithms for managing patients with hyperacusis by different specialists. Consider the options for the treatment and rehabilitation of children and adolescents suffering from hyperacusis proposed in world practice.

Keywords: hyperacusis, phonophobia, misophonia, FUNG, recruitment, auditory perception, headphones

For citation: Levina EA, Levin SV, Khramov AV, Sugarova SB, Voronov VA. Hyperacusis in children: A review. Consilium Medicum. 2022;24(9):659–664. DOI: 10.26442/20751753.2022.9.201959

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Левина Елена Алексеевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: xramoval@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0285-6526

Левин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: Megalor@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9770-7739

Храмов Алексей Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. экологии и промышленной безопасности ФГБОУ ВО «БГТУ «ВОЕНМЕХ» им. Д.Ф. Устинова». E-mail: khralex@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5645-128X

Сугарова Серафима Борисовна – канд. мед. наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: sima.sugarova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0856-8680

Воронов Виктор Алексеевич – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: voronov.ent@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6755-7618

✉ **Elena A. Levina** – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: xramoval@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0285-6526

Sergey V. Levin – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: Megalor@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9770-7739

Alexey V. Khramov – D. Sci. (Med.), Ustinov Baltic State Technical University “VOENMEH”. E-mail: khralex@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5645-128X

Serafima B. Sugarova – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: sima.sugarova@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0856-8680

Victor A. Voronov – Cand. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: voronov.ent@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6755-7618

Введение

Гиперакузия – это хроническое состояние, проявляющееся повышенной чувствительностью к повседневным звукам окружающей среды [1, 2]. Согласно классификации заболеваний Международной классификации болезней (МКБ) Всемирной организации здравоохранения понятие «гиперакузия» используется в качестве общего термина для аномальных слуховых ощущений (код МКБ Н93.2). По данным мировой статистики, от 3 до 17% всех детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет имеют повышенную чувствительность к звукам. При этом около 1/2 детей не обращают на это внимание. До 42% детей, страдающих гиперакузией, беспокоит ушной шум. Хотя в клинических рекомендациях подчеркивается важность выявления у ребенка непереносимости громких звуков и соответствующего лечения, в настоящее время не существует методов оценки или лечения, разработанных для детей с гиперакузией. Мнения специалистов сходятся в том, что явление гиперакузии связано и со звуковосприятием, и с обработкой слуховой информации в центральных отделах слуховой системы [3, 4]. Однако до сих пор нет четкого распределения, какая группа специалистов имеет право заниматься диагностикой и лечением? Поэтому данный обзор может послужить основой для будущих исследований гиперакузии, ее диагностики и лечения, так как создание единых стандартов для диагностики и лечения данного заболевания значительно повысит качество жизни, социальную адаптацию детей.

Вначале хотелось бы внести ясность в терминологию, используемую для описания данного явления. **Гиперакузия** – это общий термин для разных видов нарушения чувствительности к звукам, он описывает восприятие и оценку некоторых звуков как неприятно громких, болезненных. **Мизофония** – это сильная неприязнь к звукам, производимым другими людьми, особенно ртом и носом. Ее также называют синдромом селективной чувствительности к звукам или синдромом селективной чувствительности к тихим звукам. **Фонофобия** – одна из форм мизофонии: она описывает сочетание чувствительности к звукам с особой эмоциональной реакцией; в большинстве случаев это страх перед звуками в целом или перед каким-то одним конкретным звуком. Фонофобия отличается от гиперакузии тем, что это психическое состояние, диагностируемое в соответствии с классификацией МКБ для специфических фобий [4] и вызывающее страх перед неприятным звуком.

Под термином **феномен ускоренного нарастания громкости (ФУНГ, рекруитмент)** понимают усиленное возрастание громкости или отсутствие ее выравнивания у пациентов с нарушением функции наружных волосковых клеток во внутреннем ухе при наличии сенсоневральной тугоухости. Рекруитмент часто путают с гиперакузией. Предполагается, что ФУНГ – это аномальное повышение чувствительности к увеличению громкости звука, вызванное дисфункцией наружных волосковых клеток, сопровождающееся снижением слуха. Этот феномен можно использовать для различения кохлеарных и ретрокохлеарных нарушений. При сохранной слуховой функции гиперчувствительность обусловлена гиперакузией, но не ФУНГ [3, 4].

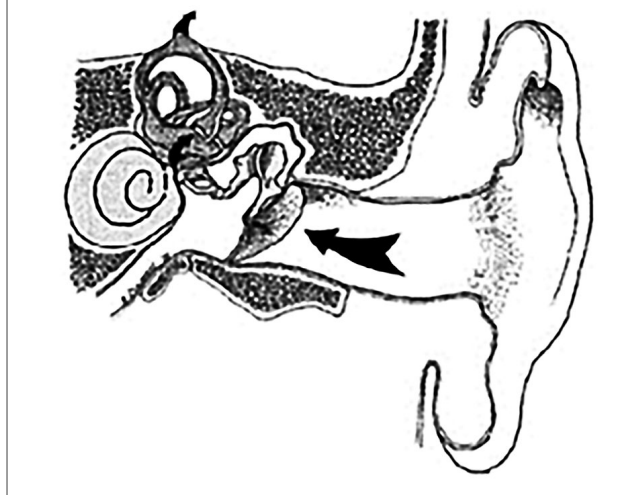
Патогенез

Нейробиологические основы гиперчувствительности к звукам у детей и подростков такие же, как и у взрослых. Результаты опытов на животных показали, что решающую роль в развитии гиперакузии играет нейротрансмиттер GABA (γ -аминомасляная кислота), снижающий нервную активность нейронов [5].

Этиология

Гиперакузия имеет несколько потенциальных механизмов, которые не являются взаимоисключающими. Услов-

Рис. 1. Схема механизма возникновения феномена Туллио при синдроме дегисценции костной стенки верхнего полукруглого канала (по T. Hirvonen и соавт. [10]).



но, причины возникновения гиперакузии разделяют на несколько групп: периферические, связанные с нарушением в области среднего и внутреннего уха и центральные. К периферическим факторам можно отнести паралич Белла, синдром Рамсея Ханта, перилимфатическую фистулу лабиринта, болезнь Меньера, отосклероз, синдром Минора [6, 7]. Следует отметить, что из выявленных заболеваний несколько связано с поражением лицевого нерва. Поскольку лицевой нерв иннервирует стапедальный рефлекс, который участвует в снижении воспринимаемой интенсивности импульсного звука, нарушение функции может снизить этот рефлекс и, следовательно, увеличить воспринимаемую интенсивность звука [8]. При синдроме Минора гиперакузия сопровождается выраженной аутофонией, проявляется чересчур громким восприятием своего голоса в голове, причем он звучит «как из испорченного громкоговорителя». Одним из распространенных симптомов синдрома Минора является феномен Туллио – головокружение, вызванное громкими или обычными повседневными звуками (рис. 1). Кроме того, пациент может слышать биение сердца, звук своих шагов при ходьбе или беге, жевательных, глотательных движений, скрип суставов. Некоторые пациенты жалуются на столь высокую степень гиперакузии, проявляющуюся причудливым феноменом, – они слышат движение глазных яблок при чтении в тихом помещении [6]. Также описаны случаи развития явления гиперакузии при повреждении лицевого нерва при антростаомидотомии [7, 9].

К центральным причинам возникновения гиперакузии относят мигрень, депрессию, посттравматические стрессовые расстройства, рассеянный склероз, доброкачественную внутричерепную гипертензию, синдром Тея–Сакса, синдром Рамсея Ханта, синдром Уильямса и болезнь Лайма [4].

Синдром Уильямса – это расстройство, характеризующееся дефицитом концептуальных рассуждений, решения проблем, моторного контроля, арифметических способностей и пространственного познания, с частотой 1 на 20 тыс. новорожденных. Около 90% людей с этим синдромом сообщают о гиперакузии, предполагаемый механизм дисфункции 5-гидрокситриптамина (5-НТ). Синдром Рамсея Ханта – герпетический ганглионит коленчатого узла, проявляется повреждением лицевого нерва, может проявляться парезом не только мимической мускулатуры, но и стременной мышцы среднего уха. Напряжение стременной мышцы, иннервируемой стремянным нервом – ветвью лицевого нерва, предотвращает избыточ-

ные колебания подножной пластинки стремени при передаче звука по цепи слуховых косточек, защищая орган слуха от повреждения. При парезе стремени мышцы наблюдается повышенная чувствительность к обычным звукам – гиперacusia, в результате чего обычные звуки воспринимаются болезненно и неприятно, нарушается разборчивость речи [11].

Одностороннюю или двустороннюю гиперacusia или глухоту у пациентов с нормальными порогами слуха часто связывают с демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы. Описаны случаи центральной фонофобии у пациентов с рассеянным склерозом, при которой акустические стимулы провоцируют неприятные и болезненные парестезии и приводят к соответствующему избегающему поведению. К примеру, описывались случаи, при которых пациент отмечал острые приступы боли в щеке каждый раз, когда раздавался телефонный звонок. У всех пациентов отмечен клинический синдром поражения ствола головного мозга. Осмотр ЛОР-органов, аудиометрия и импедансометрия оказались без признаков нарушения, однако при проведении регистрации слуховых вызванных потенциалов зарегистрированы признаки поражения ствола головного мозга, что согласовывалось с данными магнитно-резонансной томографии (МРТ), на которых обнаружены демиелинизирующие поражения в области центральных отделов слуховой системы [12, 13].

У детей с нарушениями развития способностей к обучению, а также с расстройствами аутистического спектра гиперacusia наблюдается чаще. Доля детей с гиперacusia, у которых обнаружен синдром дефицита внимания и гиперактивности, составляет 8%. В отличие от взрослых для этой группы пациентов существует очень мало данных о том, насколько часто гиперacusia сопровождается беспричинным страхом или депрессией. Согласно данным британского исследования, у 5,3% маленьких пациентов с гиперacusia наблюдаются приступы страха, а у 2,7% – депрессия.

Другими состояниями, при которых наблюдалась гиперacusia, являются аневризма головного мозга и мигрень. Хотя большинство случаев гиперacusia не являются синдромальными, т.е. не являются признаком основного заболевания, пациентам рекомендовано обследование у специалистов, в первую очередь у невролога.

Клиника

Список звуков, воспринимаемых детьми и подростками как раздражающие, достаточно большой. К ним относятся крики, громкая музыка, радио, телевидение, телефон, звуки трения, гудок автомобиля, звуки животных, свист и гудение, шум в классе, трель школьного звонка – все это может стать причиной гиперacusia. Чаще всего жалобы связаны со звуком бытовых электроприборов, особенно пылесосов, стиральных машин, сушилок для рук, газонокосилок, миксеров, смыва унитаза, сигнализации, с шумом сверления и звуком дверного звонка [12, 13].

Для школьников неприятными оказались звуки, характерные для школьной обстановки, такие как школьный звонок, урок музыки, крики, голоса учителей, шум в классе и школьная перемена [14]. Также распространены звуки дорожного движения, а также звуки природы, включая гром, звуки животных/насекомых, лай собак [14, 15]. В целом громкая музыка или громкие звуки, особенно неожиданные, такие как аплодисменты, лопающиеся воздушные шары и фейерверки, вызывали неприятные ощущения. Дети описывали ощущения, возникающие при гиперacusia, как дискомфорт, боль в голове или ушах, боль в животе и тошноту, которые сопровождалась болезненными шумами [15].

Наиболее распространенными реакциями ребенка на неприятный звук стали затыкание ушей, плач, крик, вер-

бальная агрессия или физическая агрессия по отношению к другим или к себе, например удары по голове [14]. В исследованиях упоминалось бросание предметов, страх, потные ладони, дрожь, учащенное сердцебиение, головная боль, изменение настроения или выражения лица, недержание мочи, скрежетание зубами, замерзание, бегство, желание прятаться, съеживаться, выгибать спину, гиперактивность в шумной обстановке [10, 13].

В более старшем возрасте дети старались избегать шумных мест и занятий [13], таких как шумные коридоры, столовые, общественные туалеты [14]. Дети стараются прийти в класс после того, как другие ученики заняли свои места, и сидеть в самом конце музыкального класса [14]. Некоторые подростки активно используют наушники, в том числе с функцией шумоподавления [14].

Рядом исследователей отмечены уровни громкости звуков, вызывающих неприятные ощущения. Уровень сигнала колебался от 40–65 до 80–90 дБ [12, 13]. Среднее значение минимального порога дискомфорта составляло 44,4 дБ нПС у пациентов с тяжелой гиперacusia (порог дискомфорта на любой тестовой частоте менее 30 дБ HL) и 68,4 дБ нПС у пациентов остальной части группы (с диагнозом гиперacusia, но не менее 30 дБ нПС для любой тестовой частоты).

Широко отмечено совпадение жалоб на шум в ушах и наличия гиперacusia. Среди пациентов, посещающих клиники с первичной жалобой на шум в ушах, распространенность гиперacusia составляет около 40%, а у пациентов с первичной жалобой на гиперacusia распространенность шума в ушах – 86%. Очевидная связь привела к размышлениям об общих механизмах появления данных симптомов. Связь между центральной слуховой системой и областями мозга, ответственными за тревогу и страх, в настоящее время активно изучается. В частности, выявлены анатомические и функциональные связи между центральной слуховой системой и миндалевидными железами (являются существенным элементом формирования страха). Такие процессы описаны как неотъемлемая часть развития расстройства, связанного с шумом в ушах, а также компонента страха и тревоги при гиперacusia. С учетом того что центральная слуховая система играет определенную роль в установлении слухового усиления, следует рассмотреть возможность некоторой центральной гипервозбудимости [8]. Симптом гиперacusia у пациентов без явной дисфункции или поражения периферического слухового аппарата является косвенным свидетельством в пользу этого механизма. Возможно, такая центральная гипервозбудимость (проявляющаяся гиперacusia) может быть этиологическим фактором развития ушного шума [8].

Т. Sahley и R. Nodar (2001 г.) высказывают наблюдение, что гиперacusia вызывает увеличение усталости, беспокойства или стресса. Они предполагают, что во время стресса эндогенные динорфины высвобождаются в синаптическую область под внутренними клетками улитки. Это может потенцировать глутамат нейротрансмиттера, заставляя звук восприниматься с чрезмерной громкостью.

Диагностика

Дифференциальный диагноз между ФУНГ и гиперacusia основан на комплексном аудиологическом обследовании:

- тональная и речевая аудиометрия (оценка состояния слуховой функции, слухового восприятия);
- определение порогов дискомфорта до 90 дБ HL;
- импедансометрия (оценка функции стапедального рефлекса, слуховой трубы);
- данные регистрации стволовых вызванных потенциалов головного мозга – для дифференциальной диагностики ретрокохлеарных заболеваний, невриномы VIII пары

черепно-мозговых нервов и нейроваскулярного конфликта (полученный результат оценивается в совокупности с данными МРТ мостомозжечкового угла и ангиографией);

- регистрация задержанной вызванной отоакустической эмиссии для оценки функции наружных волосковых клеток внутреннего уха.

Если тональная аудиометрия не выявила каких-либо нарушений, необходимо провести речевую аудиометрию, в том числе исследование разборчивости речи в шуме. У школьников выявлено снижение этих показателей. Нужно понимать, что гиперacusia определяется чаще всего при измерении порогов дискомфорта. Стандартные измерения с шумовыми сигналами разного частотного диапазона лишь случайно смогут показать, какие ощущения испытывает пациент, слыша разные звуки. У детей и подростков без нарушения слуха порог дискомфорта, который не достигает 50 дБ, делает практически невозможным разговор с обычной громкостью. К счастью, встречается это явление достаточно редко [14].

В дополнение к перечисленным выше методам некоторые специалисты рекомендуют проводить опрос пациента и его родственников, который поможет подтвердить или опровергнуть данные, полученные в результате предыдущих обследований. В качестве примера можно привести анкету «Опросник для определения качества жизни у детей и подростков», которую заполняют родители и/или пациент. Вошедшие в нее вопросы основаны на звуках повседневной жизни ребенка: школа, семья, контакты с ровесниками, интересы и хобби, отношение к здоровью, а также общая оценка качества жизни. Адаптированная версия, использованная в М. Ralli и соавт. [14], представляет собой 4 вопроса с множественным выбором. Оценка 8 баллов и более считается положительной для гиперacusia. М. Ralli и соавт. [14] также использовали наблюдение в сочетании с опросником для оценки гиперacusia. В рамках этого детям через равные промежутки времени предъявлялись определенные звуки. Считается, что у ребенка гиперacusia, если он проявляет хотя бы одну из реакций, перечисленных в форме, включая «закрывает уши руками, плачет, убегает от источника звука, пытается избежать звука, говорит: “Болят уши”, “Я не знаю”, “Мне это не нравится”». Вторая часть анкеты включала 6 вопросов, исследующих наиболее распространенные реакции детей на эти звуки. Диагноз гиперacusia поставлен с использованием комбинированных баллов из опроса ребенка и опросника для родителей.

Лечение

Поскольку до сих пор явление повышенной чувствительности к звукам детей и подростков имеет различные причины, невозможно сформировать стандартный перечень терапевтических мероприятий. При выявлении в процессе диагностики патологии звукопроводения или звуковосприятия дальнейшим лечением пациента занимается врач-оториноларинголог [16]. При обнаружении патологических изменений нервной системы пациента наблюдает врач-невролог. В качестве терапии, облегчающей состояние пациента, используются следующие направления:

- медикаментозная терапия;
- психологическая терапия;
- звуковая терапия;
- нейрореабилитация.

Как и при лечении ушного шума, большое значение имеет привыкание к отсутствию тишины. Как техническое вспомогательное средство можно использовать так называемый звуковой мяч (терапевтический мяч для релаксации). Он «издает» самые разные звуки (плеск воды, щебет птиц и другие звуки), выполняя, таким образом, ту

же функцию, что и генератор шума при терапии пациентов с ушным шумом [17].

В мировой практике достаточно широко используется протезирование слуховыми аппаратами с функцией подавления шумов и направленными микрофонами. Их терапевтический эффект может быть сравним со слуховыми аппаратами для людей без потери слуха, страдающих ушным шумом [17].

Некоторым детям и подросткам с повышенной чувствительностью к звукам может помочь когнитивная поведенческая терапия. Когнитивно-поведенческая терапия определяется как лечение выбора, и это кажется разумной стратегией для борьбы с тревогой и стрессом, связанными с гиперacusia, вместе с информационным консультированием, релаксационной терапией и звуковой терапией [15].

Для многих пациентов первой реакцией на гиперacusia является защита себя наушниками, берушами или другими устройствами. Однако есть основания полагать, что такие способы снижения интенсивности звука могут еще больше увеличивать восприятие звука, тем самым усугубляя, а не улучшая гиперacusia [18–20]. Терапия, используемая у пациентов с шумом в ушах с 1993 г., с незначительными изменениями также используется для терапии гиперacusia. Лечение основано на понятии десенсибилизации (понижении чувствительности) к звуку, интенсивность звука повышается постепенно с низкого уровня и с течением времени.

Медикаментозная терапия

Ряд авторов (В. Borawski и соавт.) [17] отмечали уменьшение гиперacusia по визуальной аналоговой шкале с 10 (макс.) до 4/5, что наблюдалось при использовании препарата группы нейролептиков (рисперидон; 0,5 мг в день), однако эффект оказался нестабильным. Ряд исследователей отмечали, что на фоне приема противосудорожных препаратов ребенок стал лучше переносить громкие звуки. При использовании в лечении вальпроевой кислоты в дозе 15 мг/кг в сочетании с нейролептиками (0,5 мг/сут), по данным исследования, ребенок смог посещать общеобразовательную школу [14, 15, 17].

Терапия переучивания

Хотя терапия привыкания к «ушному шуму» изначально разработана для лечения шума в ушах, она может подходить для пациентов с гиперacusia. При достижении привыкания к звукам пациент больше не замечает надоедливые звуки и не реагирует на них. У 75% детей с гиперacusia наблюдалось значительное улучшение через 2–3 мес, у остальных 25% – через 6 мес [2, 17].

Психологическая терапия

V. Kennedy и соавт. [2] описали опыт использования когнитивно-поведенческой терапии при лечении гиперacusia. Терапия включала определение категории звуков и десенсибилизацию посредством постепенного поэтапного воздействия звуков с вознаграждением, которое выбрал ребенок. Наградами в данном случае являлись карточки с изображениями любимых футболистов. Занятия проводились ежедневно. Также в комплекс лечения входили упражнения на расслабление и формирование позитивных установок («Я могу это сделать» и «Я смелый»). Улучшение отмечено через 2 нед, когда ребенок смог переносить звук пылесоса и школьного звонка.

Ряд медицинских центров использовал тренинги для детей в возрасте от 5 до 14 лет в виде освоения стратегий преодоления трудностей, а также звуковую терапию. В. Санчес и соавт. [14] предложили сочетание метода психологической терапии с приемом экстракта гинкго билоба (80 мг 2 раза в день в течение 2 мес первоначально). Авторы отметили постепенное улучшение состояния, которое оставалось стабильным в долгосрочной перспективе.

Звуковая терапия

Звуковая терапия с использованием генераторов белого шума (WNG) использовалась в исследовании V. Kennedy и соавт. [2]. Устройства настроены на уровень выходного сигнала 55 дБ, чтобы носить их весь день в школе. Ребенок обнаружил, что его способность справляться с проблемами значительно улучшилась, например, когда рядом с его классом велись строительные работы, он все еще мог с комфортом принимать участие в уроках.

Нейрореабилитация

S. Esposito и соавт. [15] описали нейрореабилитацию при гиперacusии, которая также разработана для лечения сопутствующей тошноты, которую испытывал ребенок при воздействии звука. Она состояла из вестибулярной активации с вращением влево на стуле; упражнений на зрительное слежение с утрикулярной стимуляцией; упражнений на стабилизацию взора и микросаккады. Упражнения также выполнялись дома для повышения нейропластичности. Улучшение наблюдалось на следующий день после лечения, когда ребенок мог посещать уроки музыки без использования средств защиты. Через пять посещений ребенок не испытывал боль и тошноту от камертона и других звуков.

Таким образом, согласно большинству исследований гиперacusии наиболее часто подвержены дети от 3 до 4 лет, в основном мальчики [4]. Расстройства аутистического спектра и шум в ушах являются наиболее распространенными сопутствующими состояниями. В ЛОР-практике наиболее часто гиперacusия является следствием перенесенных заболеваний, ведущих к нарушению иннервации мышц среднего уха (стапедальной мышцы, мышцы, напрягающей барабанную перепонку) [6, 7, 9]. Явления ФУНГ (рекруитмента) наиболее характерны для процессов, сопровождающихся нарушением звуковосприятия, в том числе ретрокохлеарной патологии [4]. К распространенным неприятным звукам, вызывающим гиперacusию, можно отнести бытовые электроприборы. Для детей наиболее частым проявлением гиперacusии стало затыкание ушей, плач и агрессивное поведение. Чаще всего гиперacusия влияла на качество жизни всей семьи, затрудняла выход из дома и посещение общественных мероприятий, а также на успеваемость в школе.

Заключение

Гиперacusия не является однородным нарушением. Необходимо проведение тщательной диагностики для выявления причин данного процесса и подбора наиболее оптимальной тактики реабилитации. Диагностические мероприятия должны включать консультацию оториноларинголога-сурдолога (включающую проведение ЛОР-осмотра, аудиометрию, импедансометрию, определение порогов дискомфорта, речевую аудиометрию в условиях шума, регистрацию вызванных потенциалов мозга, вестибулярные пробы); консультацию невролога (проведение МРТ головного мозга, сканирование сосудов шеи и головы, электроэнцефалографию с целью исключения неврологических нарушений); психоневрологическое обследование.

Перспективной также является разработка опросников для клинического измерения воздействия гиперacusии на детей и анализа изменений, связанных с лечением. Только после прохождения комплексной диагностики можно будет говорить о подборе метода лечения и прогнозах если не полного выздоровления, то значительного уменьшения проявлений повышенной чувствительности к звукам.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Fackrell K, Potgieter I, Shekhawat GS, et al. Clinical interventions for hyperacusis in adults: a scoping review to assess the current position and determine priorities for research. *BioMed Res Inter.* 2017;27(2):37152.
2. Kennedy V, Benton C, Kentish R. Increased sound sensitivity in children. In: *Hyperacusis and disorders of sound intolerance: clinical and research perspectives*. Eds M Fagelson, D Baguley. San Diego: Plural Publishing, 2018.
3. Asha'ari ZA, Zain NM, Razali A. Phonophobia and hyperacusis: practical points from a case report. *Malays J Med Sci.* 2010;17(1):49-51.
4. Potgieter I, MacDonald C, Partridge L, et al. Derek Hoare. Misophonia: a scoping review of research. *J Clin Psychol.* 2019;75(7):1203-18.
5. Katzenell U, Segal S. Hyperacusis: review and clinical guidelines. *Otol Neurotol.* 2001;22(3):321-6.
6. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., и др. Диагностика и лечение синдрома Минора. *Вестник оториноларингологии.* 2012;77(5):8-13 [Kriukov AI, Kunel'skaia NL, Garov EV, et al. The diagnostics and treatment of Minor's syndrome. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2012;77(5):8-13 (in Russian)].
7. Диаб Х.М., Бакаев А.А., Михалевич А.Е., Терехина Л.И. Интрактемальные поражения лицевого нерва. *Российская оториноларингология.* 2020;19(3):56-63 [Diab KhM, Bakaev AA, Mikhalevich AE, Terekhina LI. Intratemporal damage of facial nerve. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2020;19(3):56-63 (in Russian)].
8. Jastreboff PJ, Jastreboff MM. Decreased sound tolerance: hyperacusis, misophonia, diplacusis, and polyacusis. *Handb Clin Neurol.* 2015;129:375-87.
9. Диаб Х.М., Караан А.С., Корвяков В.С., и др. Клинический случай пластики лицевого нерва после его повреждения при проведении антротомии у ребенка. *Российская оториноларингология.* 2017;6(91):28-35 [Diab KhM, Karaian AS, Korviakov VS, et al. Klinicheskii sluchai plastiki litsevoogo nerva posle ego povrezhdeniia pri provedenii antromastoidotomii u rebenka. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2017;6(91):28-35 (in Russian)].
10. Hirvonen T, Weg N, Zinreich S, Minor L. High-resolution CT findings suggest a developmental abnormality underlying superior canal dehiscence syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(4):477-81.
11. Гусева А.Л., Замерград М.В., Левин О.С. Синдром Рамсея-Ханта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):151-7 [Guseva AL, Zamergrad MV, Levin OS. Ramsay Hunt syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):151-7 (in Russian)].
12. Myne S, Kennedy V. Hyperacusis in children: a clinical profile. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;107:80-5.
13. Hall AJ, Humphriss R, Baguley DM, et al. Prevalence and risk factors for reduced sound tolerance (hyperacusis) in children. *Int J Audiol.* 2016;55(3):135-41.
14. Ralli M, Romani M, Zodda A, et al. Hyperacusis in children with attention deficit hyperactivity disorder: a preliminary study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(9):3045.
15. Esposito SE, Elkins LM. Management of a child with hyperacusis and motion sickness with patient specific neurorehabilitation treatments. *Front Neurol.* 2016. DOI:10.3389/conf.neur.2016.59.00038
16. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость – общие принципы медикаментозного подхода. *Consilium Medicum.* 2013;15(11):64-7 [Levina EA. Sensorineural'naia tugoukhost' – obshchie printsipy medikamentoznogo podkhoda. *Consilium Medicum.* 2013;15(11):64-7 (in Russian)].
17. Borawska B, Bartnik G, Raj-Kozlak D, et al. Children with tinnitus and hyperacusis in the material of the tinnitus clinic. *New Med.* 2004;3:77-9.
18. Левина Е.А., Левин С.В., Петров С.К., Храмов А.В. Влияние внутриканальных наушников на звуковосприятие у лиц молодого возраста. *Noise Theory and Practice.* 2019;5(18):20-6 [Levina EA,

- Levin SV, Petrov SK, Hramov AV. Influence of in-channel headphones on sound perception in persons of young age. *Noise Theory and Practice*. 2019;5(18):20-6 (in Russian)].
19. Храмов А.В., Петров С.К., Левин С.В., Левина Е.А. Может ли длительное ношение наушников увеличить риск развития гиперacusии? *Noise Theory and Practice*. 2020;6(19):60-5 [Hramov AV, Petrov SK, Levin SV, Levina EA. Can long wearing of headphones increase the risk of the development of hyperacusia? *Noise Theory and Practice*. 2020;6(19):60-5 (in Russian)].
20. Левина Е.А., Храмов А.В., Васильева В.К., Луценко Е.С. Анализ причин использования молодыми людьми портативных аудиоустройств и случаев отказа от них. *Noise Theory and Practice*. 2020;6(21):45-53 [Levina EA, Khramov AV, Vasilyeva VK, Lutsenko ES. Analysis of the reasons and refusal of portable audio devices by young people. *Noise Theory and Practice*. 2020;6(21):45-53 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.10.2022