

# CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №3, 2023

VOL. 25, No. 3, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

- Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение
- Особенности топической терапии различных форм отита у детей
- Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией
- Исторические аспекты грибковых синуситов
- Основы фониаτρии
- Острая вестибулопатия смешанного генеза
- Алгоритм отбора пациентов на кохлеарную имплантацию
- COVID-19 и кохлеовестибулярные расстройства
- Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как способ влияния на течение хронической обструктивной болезни легких при сочетании с бронхоэктазами
- Функциональные нарушения респираторной системы при боевой травме груди

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

ТОМ 25, №3, 2023

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

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 высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## 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 2023, том 25, №3

**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: 22 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть  
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским  
договором: [consilium.orscience.ru](http://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. 2023 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

Коммерческий отдел

E-mail: [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

[a.antonova@omnidocctor.ru](mailto:a.antonova@omnidocctor.ru)

Работа с подписчиками:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин, Лариса Минченко

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)  
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 25, NO. 3, 2023

[consilium.orscience.ru](http://consilium.orscience.ru)

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

## 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, 2023, Volume 25, No. 3

**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, Sverzhhevskiy 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 №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 22 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

[consilium.orscience.ru](http://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. 2023.

## PUBLISHER:

**CONSILIUM MEDICUM**

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

**Website:** [omnidocctor.ru](http://omnidocctor.ru)

## Sales Department

**E-mail:** [sales@omnidocctor.ru](mailto:sales@omnidocctor.ru)

Alina Antonova

+7 [495] 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocctor.ru](mailto:a.antonova@omnidocctor.ru)

## Subscription:

[subscribe@omnidocctor.ru](mailto:subscribe@omnidocctor.ru)

## EDITORIAL OFFICE

**Address:** 13k1 Alabiana st.,  
Moscow, Russia

**Phone:** +7 [495] 098-03-59

**E-mail:** [editor@omnidocctor.ru](mailto:editor@omnidocctor.ru)

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

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

## Design and Layout:

Sergey Sirotin, Larisa Minchenko

## Printing House:

Radugaprint  
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



**CONSILIUM  
MEDICUM**

**OmniDoctor.ru**

**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)  
Косьяков 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)  
Сычѳв 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)  
Щербачев 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)  
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Семилгазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ПЕДИАТРИЯ**

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)  
Жолобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)  
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

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

**OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

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

**ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY**

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. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)  
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga Iu. Olsiova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**INTENSIVE THERAPY**

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

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

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

**CARDIOLOGY**

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)  
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)  
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 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. Sinityn, 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. Likhтерman, 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. Ognernubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**PEDIATRICS**

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**PULMONOLOGY**

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Aleksandr A. Vazel, 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)

**PHTHYSIOLOGY**

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

<b>Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение</b>	ОБЗОР
С.А. Реброва	147
<b>Особенности топической терапии различных форм отита у детей</b>	ОБЗОР
Е.Ю. Радциг, М.М. Полунин, А.Д. Егина, Д.Г. Бондарева	152
<b>Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений (Результаты наблюдательной программы РАПОРТ)</b>	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
С.В. Яковлев, Л.И. Дворецкий, В.А. Петров	157
<b>Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией</b>	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Е.С. Щелкановцева, О.Ю. Миронова, К.А. Соловьев, Е.А. Берестова, А.А. Балахонов, И.О. Нагорнов, В.В. Фомин, А.С. Панферов	163
<b>Клинический случай пациентки с аномалией развития внутреннего уха и рефрактерной стимуляцией лицевого нерва после перенесенной коронавирусной инфекции и менингита</b>	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
В.Е. Кузовков, С.В. Левин, А.С. Лиленко, С.Б. Сугарова, В.А. Танасчишина, Ю.С. Корнева	168
<b>Опыт применения иммуномодулятора Галавит в профилактике частых эпизодов острой респираторной вирусной инфекции после перенесенного COVID-19</b>	ОБЗОР
А.Г. Росаткевич	173
<b>Исторические аспекты грибковых синуситов, актуальные вопросы ранней диагностики и оказания медицинской помощи на клиническом примере</b>	ОБЗОР
М.А. Ленгина, В.М. Абдуллин, В.В. Шаповалова, В.Д. Фролова, А.Ю. Кравченко, С.В. Клепиков	179
<b>Основы фоноатрии (лекция)</b>	ЛЕКЦИЯ
Ю.Е. Степанова	187
<b>Острая вестибулопатия смешанного генеза. Клинический случай из практики вестибулолога</b>	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
С.В. Лиленко, Д.С. Луппов	194
<b>Алгоритм отбора пациентов на кохлеарную имплантацию. Лекция для врачей</b>	ЛЕКЦИЯ
С.В. Левин, Е.А. Левина, В.Е. Кузовков, И.В. Королева, В.В. Дворянчиков	198
<b>COVID-19 и кохлеовестибулярные расстройства</b>	ОБЗОР
А.Ю. Овчинников, Н.А. Мирошниченко, К.В. Савранская, А.А. Зайцев	204
<b>Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как способ влияния на течение хронической обструктивной болезни легких при сочетании с бронхоэктазами</b>	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова, В.Н. Антонов	208
<b>Функциональные нарушения респираторной системы при боевой травме груди</b>	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
О.И. Савушкина, П.А. Астанин, М.М. Малашенко, И.В. Пыхтин, Е.Р. Кузьмина, А.А. Зайцев	213
<b>Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «пульмонология»: опыт первого года работы и перспективы развития</b>	ОБЗОР
С.Н. Авдеев, Н.А. Вознесенский, З.М. Мержоева, Л.Ю. Никитина, З.Г.-М. Берикханов	218

# Contents

	REVIEW
<b>Allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, treatment</b> Svetlana A. Rebrova	147
	REVIEW
<b>Topical therapy of otitis media in children</b> Elena Iu. Radtsig, Mikhail M. Polunin, Anastasiia D. Egina, Daria G. Bondareva	152
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Therapy of acute respiratory viral infections in adults in outpatient clinical practice: new opportunities for the prevention of bacterial complications (Results of the observational program RAPORT)</b> Sergey V. Yakovlev, Leonid I. Dvoretzkiy, Vladimir A. Petrov	157
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Chitotriosidase activity in prediction of poor prognosis in COVID-19 hospitalized patients</b> Ekaterina S. Schelkanovtseva, Olga Iu. Mironova, Kirill A. Solovev, Elizaveta A. Berestova, Alexander A. Balakhonov, Ilya O. Nagornov, Victor V. Fomin, Alexandr S. Panferov	163
	CASE REPORT
<b>A clinical case of a patient with an anomaly in the development of the inner ear and refractory stimulation of the facial nerve after a coronavirus infection and meningitis</b> Vladislav E. Kuzovkov, Sergey V. Levin, Andrei S. Lilenko, Serafima B. Sugarova, Viktoriia A. Tanaschishina, Lulia S. Korneva	168
	REVIEW
<b>Immunomodulating agent Galavit for the prevention of frequent acute respiratory viral infections after COVID-19</b> Aleksandra G. Rosatkevich	173
	REVIEW
<b>Historical aspects of fungal sinusitis, topical issues of early diagnosis and medical care on clinical example</b> Maria A. Lengina, Vadim M. Abdullin, Victoria V. Shapovalova, Violetta D. Frolova, Anna Yu. Kravchenko, Semyon V. Klepikov	179
	LECTURE
<b>Fundamentals of phoniatriy (lecture)</b> Julia E. Stepanova	187
	CASE REPORT
<b>Acute mixed vestibulopathy. History case from the vestibulologist practice</b> Sergei V. Lilenko, Dmitry S. Luppov	194
	LECTURE
<b>Algorithm for selecting patients for cochlear implantation. Lecture for physicians</b> Sergey V. Levin, Elena A. Levina, Vladislav E. Kuzovkov, Inna V. Koroleva, Vladimir V. Dvorianchikov	198
	REVIEW
<b>COVID-19 and cochleovestibular disorders</b> Andrey Yu. Ovchinnikov, Nina A. Miroshnichenko, Kristina V. Savranskaya, Andrey A. Zaitsev	204
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis</b> Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova, Vladimir N. Antonov	208
	ORIGINAL ARTICLE
<b>Functional disorders of the respiratory system in combat chest injury</b> Olga I. Savushkina, Pavel A. Astanin, Maria M. Malashenko, Igor V. Pyhtin, Ekaterina R. Kuzmina, Andrey A. Zaitsev	213
	REVIEW
<b>National Medical Research Center for Pulmonology: experience of the first year of work and development prospects</b> Sergey N. Avdeev, Nikolay A. Voznesenskiy, Zamira M. Merzhoeva, Lidia Yu. Nikitina, Zelimkhan G-M. Berikkhanov	218

# Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение

С.А. Реброва 

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

## Аннотация

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, часто сочетается с бронхиальной астмой. В лекции рассмотрены современные представления о механизмах патогенеза, диагностики и лечения АР, что позволяет разработать персонализированный подход к пациентам с АР.

**Ключевые слова:** аллергический ринит, патогенез, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Реброва С.А. Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение. Consilium Medicum. 2023;25(3):147–151.

DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202047

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, treatment: A review

Svetlana A. Rebrova 

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

## Abstract

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in the world, often combined with bronchial asthma. The lecture discusses modern ideas about the mechanisms of pathogenesis, diagnosis and treatment of AR, which allows to develop a personalized approach to patients with AR.

**Keywords:** allergic rhinitis, pathogenesis, diagnosis, treatment

**For citation:** Rebrova SA. Allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, treatment: A review. Consilium Medicum. 2023;25(3):147–151.

DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202047

Аллергический ринит (АР) относится к числу наиболее распространенных заболеваний дыхательной системы, поражающих до 40% взрослого и до 25% детского населения [1], часто ассоциируется с бронхиальной астмой (БА), которая выявляется у 15–38% пациентов с АР, 55–85% пациентов с БА отмечают симптомы АР [2]. Лечение АР улучшает течение БА: снижает риск обострений, улучшает контроль БА [3]. АР существенно ухудшает качество жизни пациентов [4, 5].

АР – это иммуноглобулин (Ig)E-опосредованное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа, связанное с воздействием аллергенов у генетически предрасположенных лиц; характеризуется чиханьем, заложенностью носа, зудом в носу и ринореей. У многих пациентов с АР есть симптомы конъюнктивита, и глазные симптомы часто связаны с тяжестью назальных симптомов.

## Классификация АР

На основании рекомендаций ARIA 2008 выделяют: интермиттирующий (менее 4 дней в неделю и 4 нед в году) и персистирующий (более 4 дней в неделю и 4 нед в году). Интермиттирующий и персистирующий не являются синонимами сезонного и круглогодичного АР.

По степени тяжести (ARIA 2008, 2016, 2020): легкая форма АР – признаки болезни не нарушают дневную активность и сон; среднетяжелая форма АР – симптомы нарушают сон и дневную активность; тяжелая форма АР – из-за симптомов болезни пациент не может нормально спать и выполнять повседневную работу.

По уровню контроля (самооценка пациента по визуальной аналоговой шкале): до 2 – контролируемый АР; 2,5–5 – частично контролируемый АР; более 5 – неконтролируемый АР [6].

В последнее десятилетие произошли значимые изменения в понимании аллергических заболеваний, появляется новое представление о фенотипах аллергических заболеваний, в частности АР. Выделяются следующие фенотипы АР:

- С моно- и полисенсibilizацией [7, 8]. Фенотип с полисенсibilizацией характеризуется более высокой частотой аллергии в семейном анамнезе, более частые и выраженные симптомы аллергических заболеваний, чаще сочетание БА и АР, высокий уровень общего и специфических IgE, персистирующее и более тяжелое течение аллергических болезней, меньшая вероятность ремиссии. Выраженные клинические проявления могут встречаться как у пациентов с моносенсibilizацией, так и у пациентов с полисенсibilizацией.
- АР с системной продукцией IgE и АР с локальной продукцией IgE и медиаторов воспаления, в основе локального АР лежит также T2-воспаление, механизмы развития изучены недостаточно.
- Двойной АР. Выделяется в последние несколько лет, при этом у пациентов наблюдаются постоянные симптомы АР и положительный кожный тест только на сезонные аллергены [9].

## Факторы риска АР:

- Семейный анамнез АР [8–10].
- Исследования о связи развития АР с ранним воздействием пылевых, бытовых, эпидермальных и грибковых аллергенов противоречивы. Клиническая значимость продолжает обсуждаться [10].
- Не обнаружено связи между диетой матери во время беременности, ранним введением прикорма и развитием АР, но пищевая аллергия в раннем возрасте является фактором риска развития АР [10].

## Информация об авторе / Information about the author

 **Реброва Светлана Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лабораторно-диагностического отд. ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: svetlanrebrov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0451-8635

 **Svetlana A. Rebrova** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: svetlanrebrov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0451-8635

- Загрязнения окружающей среды, табачный дым не влияют на развитие АР, но могут усиливать тяжесть течения АР [6]. Влияние окружающей среды и климатических факторов на АР продолжает изучаться.

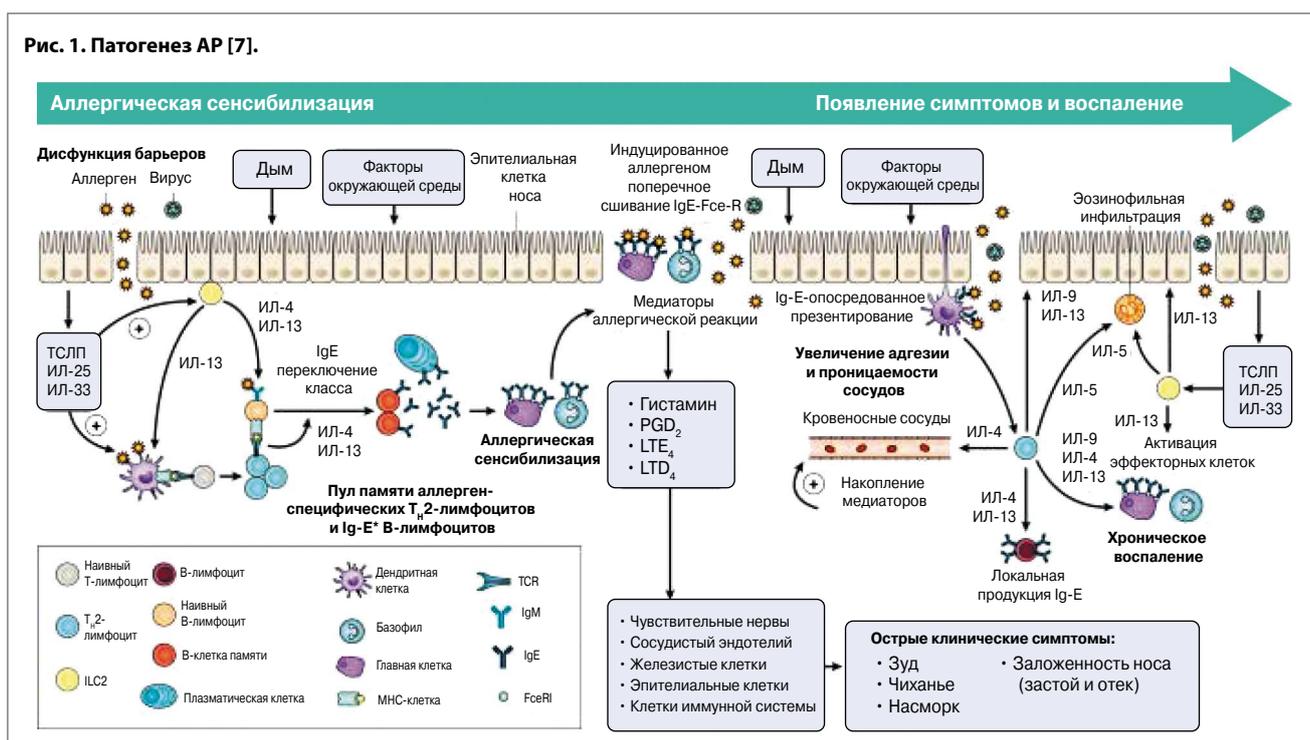
**Механизмы (патогенез) АР (рис. 1)**

1. Дисфункция эпителия с нарушением целостности и регуляции эпителиального барьера. Внешние факторы (поллютанты, бактерии, вирусы и аллергены, обладающие собственной протеазной активностью) и внутренние факторы (гормональные нарушения, нарушение системы антипротеаз – снижение защитной антилейкопротеиназы, пищевые факторы) разрушают молекулы клаудина-1, окклюдина и ZO-1 (каркасный белок zonula occludens), плотные соединения эпителия (ТJ) [11], в результате активируются эпителиальные алармины и запускается воспаление. Преобладание Т2-ответа снижает экспрессию ZO-1.
2. Воспалительный ответ при АР связан как с Т2-адаптивным, IgE-опосредованным иммунным ответом, так и с врожденным иммунным ответом, обусловленным врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2). Эти ответы объединяют общие Т2-цитокины: интерлейкины (ИЛ)-4, 5, 13, способствующие развитию эозинофильного воспаления [8]. Адаптивный иммунный ответ достаточно изучен. Дендритная клетка (DC) захватывает аллерген/антиген и в составе главного комплекса гистосовместимости 2-го типа представляет наивным Т-хелперам (Th0) в регионарных лимфоузлах в окружении ИЛ-4. Последний продуцируется тучными клетками и базофилами, особенно его много в мукозассоциированной лимфоидной ткани. Th0 в присутствии ИЛ-4 дифференцируются в Th-2, экспрессируется транскрипционный фактор GATA-3, и Th-2 продуцируют провоспалительные Т-цитокины ИЛ-5, 4, 13. ИЛ-5 способствует созреванию эозинофилов и рекрутированию их в очаг воспаления. ИЛ-4, 13 стимулируют наивные В-лимфоциты, которые трансформируются в плазматические клетки с синтезом IgM и последующим переключением на синтез IgE. Параллельно образуется пул клеток памяти (Т- и В-клетки). С клетками памяти связан тот факт, что при повторном воздействии аллергена

для возникновения симптомов требуется постепенно меньшее количество аллергена. IgE взаимодействует с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах, фиксируется и может длительно находиться на поверхности этих клеток. При повторном поступлении антигена происходит перекрестная сшивка антител, далее активация тучных клеток и базофилов, биохимическое превращение мембранных липидов и синтез медиаторов ранней фазы (гистамина, фактора активации тромбоцитов, простагландинов), что ведет к местному расширению сосудов, повышению проницаемости сосудов, спазму гладкой мускулатуры, гиперпродукции слизи, раздражению нервных окончаний. Замедление кровотока и экспрессия молекул клеточной адгезии на эндотелии и лейкоцитах обеспечивают миграцию клеток из сосудистого русла в ткань. Через 8–12 ч развивается поздняя воспалительная реакция с участием базофилов и тучных клеток, которые синтезируют лейкотриены, цитокины, хемокины. Медиаторы поздней фазы рекрутируют Th-2, эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы и другие лейкоциты в очаг аллергического воспаления. Накопление медиаторов воспаления в тканях, клетки памяти, персистенция аллергена способствуют хронизации воспаления. Медиаторы ранней и поздней фазы обуславливают клинические проявления АР. Врожденный иммунный ответ связан с тем, что поврежденный эпителий активирует эпителиальные алармины: тимус стромальный лимфопоэтин, ИЛ-33, 25. Эпителиальные алармины способствуют синтезу врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) провоспалительных Т2-цитокинов, опосредуя эозинофильное воспаление. Вероятно, этот путь связан с тем, что эозинофильное воспаление при АР может поддерживаться даже без воздействия аллергена, способствуя хроническому течению. Врожденный и адаптивный иммунные ответы являются равнозначными механизмами развития воспаления при аллергических заболеваниях [7].

3. Важным фактором патогенеза является дисфункция регуляторных клеток:  $T_{reg}$ ,  $B_{reg}$ ,  $DC_{reg}$  и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) с преобладанием Т2-ответа.

**Рис. 1. Патогенез АР [7].**



## Диагностика АР

АР, особенно легкого течения, часто недооценивается как самими пациентами, так и врачами из-за плохой осведомленности, недоступности консультации врача – аллерголога-иммунолога, схожести клинических проявлений АР с другими ринитами.

Диагностика АР складывается из:

1. Сбора анамнеза и оценки клинических симптомов. Очень важно расспросить пациента о хрипах, одышке и в дальнейшем обследовать на предмет наличия БА. До 80% пациентов с АР имеют гиперреактивность бронхов, хотя они не представляют никаких клинических признаков нарушения функции легких или астмы [12]. Желательно всем пациентам с АР проводить спирометрию.
2. Результатов аллергологических диагностических тестов: кожные тесты уколом, провокационные тесты, определение аллерген-специфических IgE, в том числе молекулярная алергокомпонентная диагностика с использованием очищенных или полученных рекомбинантным путем аллергенов молекул. Успехи молекулярной алергологии, рекомбинантные технологии дают возможность получить все характеристики алергена, определить, к какому компоненту алергена чувствителен пациент, что поможет более точной диагностике, особенно у полисенсibilизованных пациентов.
3. Консультация ЛОР-специалиста (особенно при жалобах на односторонне поражение, образование корочек в носу, носовые кровотечения).

## Дифференциальная диагностика

**Неаллергический ринит** с синдромом эозинофилии характеризуется повышением эозинофилов крови, отсутствием признаков аллергии, хорошим эффектом кортикостероидов. Нередко он является предвестником аспириновой триады.

**Инфекционный ринит** – чаще вирусный, но может быть бактериальный и грибковый. В диагностике могут помочь симптомы повышения температуры, гиперемия зева, характерные для вирусной инфекции.

**Вазомоторный ринит** – этиология неизвестна, характерна выраженная назальная гиперреактивность, вызванная различными факторами. В основе лежит нейрогенная дисфункция, связанная с избыточной экспрессией каналов временного рецепторного потенциала, С-волокна слизистой носа могут быть активированы неаллергическими триггерами и впоследствии вызывать высвобождение нейрорепептидов, таких как вещество Р и пептид, связанный с кальцитонином G. Дисбаланс симпатической и парасимпатической систем, потеря симпатического тонуса и относительно повышенная парасимпатическая активность приводят к вазодилатации, усилению слизистого кровотока и повышенной секреции желез, отеку.

**Гормональный ринит** – это чаще ринит беременных, может быть связан с менструальным циклом, эндокринными заболеваниями. Высокий уровень эстрогенов ингибирует ацетилхолинэстеразу, в результате повышается уровень ацетилхолина в сыворотке крови, вызывая отек слизистой носа. У беременных ингибирующее действие прогестерона влияет на тонус гладкомышечных клеток сосудов и усиливает заложенность носа.

**Ринит, связанный с приемом пищи**, вызван рефлекторной реакцией на возбуждение вкусовых окончаний при гиперреактивном состоянии неадренергической холинергической (пептидергической) нервной системы.

**Сенильный ринит** (старческий) связан с дисбалансом симпатического и парасимпатического тонуса и холинергической гиперреактивностью, возможна связь с возрастными изменениями в соединительной ткани.

**Атрофический ринит** характеризуется атрофическими изменениями носоглотки и бактериальной колонизацией. Ему могут способствовать недостаток витаминов, железа, хирургическое вмешательство на области носа. Первичный тесно связан с *Klebsiella ozaenae*, повреждение слизистой оболочки является результатом длительного микрососудистого или ишемического повреждения. Вторичный развивается в результате травмы, облучения, оперативного лечения, связан с *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* и *Escherichia coli*.

**Симптом пустого носа** – нарушение ощущения носового потока после оперативного лечения, чаще на носовых раковинах. При этом повреждаются тройничные терморепцепторы, воспринимающие поток воздуха.

**Профессиональный ринит** может быть как аллергическим, так и неаллергическим. Неаллергический опосредован неиммунологическими механизмами, нет латентного периода. Профессиональный ринит в тяжелых случаях может сопровождаться изъязвлениями и перфорацией носовой перегородки. Профессии с высоким риском: пекари (мука), работники лабораторий (животные), фармацевты, медицинские работники (биологические ферменты, латекс, лекарства), фермеры (аллергены животного и растительного происхождения, плесень), парикмахеры (персульфаты), изготовление мебели (древесная пыль).

**Ринит, связанный с системными васкулитами** (гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом), **саркоидозом**. Для саркоидоза характерно изменение слизистой с полиповидными образованиями либо с подслизистыми узлами желтого цвета. Неказеозные гранулемы могут вызывать эрозии твердого и мягкого неба, перфорацию носовой перегородки, вплоть до образования седловидного носа. Первым симптомом эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (синдром Чарджа–Стросса) может быть ринит. В 50% случаев для этого заболевания характерен полипозный риносинусит. Васкулит сопровождается БА тяжелого течения, эозинофилией крови более 10%. При гранулематозе с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) при эндоскопическом исследовании выявляется типичная картина: корки, грануляции вплоть до некроза с разрушением носовой перегородки.

## Лечение АР

Образование пациентов. В рамках лечения важно объяснить пациентам, как проводить элиминационные мероприятия, дать исчерпывающую информацию о возможностях терапии, рассказать о правильном использовании интраназальных спреев.

Элиминационные мероприятия – удаление причинно значимых аллергенов. Мероприятия включают ежедневную влажную уборку, исключение контакта с домашними животными, переезд на время цветения в другую климатическую зону. Имеет значение использование изотонических солевых растворов для увлажнения, очищения и защиты слизистой оболочки носа.

В основе медикаментозной терапии лежит ступенчатый подход [1, 2].

**1-я ступень.** Один из H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов (пероральные или интраназальные), антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Как скорая помощь – короткий курс деконгестантов.

**2-я ступень.** Один из: интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС); H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты (пероральные или интраназальные); антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Как скорая помощь – пероральные ГКС.

**3-я ступень.** Комбинация интраназальных ГКС с одним или более H<sub>1</sub>-антигистаминными препаратами (пероральные или интраназальные), антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

**4-я ступень.** Рассмотреть терапию омализумабом. Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии.

### Прежде чем увеличить ступень, проверить приверженность терапии и перепроверить диагноз.

H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты являются обратными агонистами гистаминовых H<sub>1</sub>-рецепторов, препятствуют эффектам гистамина, обладают противовоспалительным эффектом, хотя противовоспалительный эффект развивается медленно и уступает по эффективности назальным стероидам. Влияют на ринорею, зуд, чиханье (симптомы ранней фазы аллергического воспаления), заложенность носа, назальную гиперреактивность (симптомы поздней фазы воспаления). Рекомендуются препараты II поколения без системного действия. H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты могут использоваться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами для лечения АР.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – это высокоселективные антагонисты цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1-го типа, оказывают противовоспалительное действие и влияют на симптомы ранней и поздней фазы аллергии. Могут использоваться для купирования симптомов АР и профилактики симптомов АР, также в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами.

Интраназальные ГКС обладают выраженным противовоспалительным действием, значительно снижают высвобождение медиаторов и цитокинов, ингибируют рекрутирование базофилов, эозинофилов, нейтрофилов и мононуклеарных клеток в слизистую оболочку носа, снижают гиперреактивность слизистой оболочки носа. Интраназальные стероиды влияют на раннюю и позднюю фазы аллергических реакций. Многочисленные плацебо-контролируемые клинические исследования у взрослых и детей продемонстрировали эффективность назальных стероидов: уменьшение клинических симптомов АР, значительное улучшение качества жизни и сна у этих пациентов [10, 13]. Лечение с помощью интраназальных стероидов может улучшить контроль БА у пациентов с сочетанием АР с легкой БА.

Комбинации интраназальных ГКС с интраназальными антигистаминными, пероральных антигистаминных – с антилейкотриеновыми показали хорошую клиническую эффективность и способствуют большей приверженности терапии.

Деконгестанты используются для быстрого уменьшения заложенности носа короткими курсами, не более 7 дней. Длительное использование деконгестантов влечет за собой развитие медикаментозного ринита.

Омализумаб является гуманизированным моноклональным IgG1 каппа антителом, селективно связывается с IgE. Используется при лечении тяжелого АР у взрослых и подростков старше 12 лет при недостаточной эффективности предыдущих ступеней.

В ряду методов лечения АР особое место отводится АСИТ – методу аллерген-специфической гипосенсибилизации. Целью АСИТ является улучшение клинического течения аллергических заболеваний: уменьшение количества обострений, потребности в медикаментозной терапии.

Показания к проведению АСИТ: пациентам с АР (риноконъюнктивитом); пациентам с контролируемой атопической БА (легкой и среднетяжелой формой, при показателях объема форсированного выдоха за 1-ю секунду более 70% от должных величин на фоне адекватной фармакотерапии); пациентам с атопической дерматитом, особенно с выраженной сенсibilизацией к клещам домашней пыли; пациентам с анафилактическими реакциями на яд перепончатокрылых насекомых.

Противопоказания: отсутствие приверженности терапии; беременность до начала АСИТ; использование β-блокаторов; неконтролируемая астма; дети младше 5 лет; аутоиммунные заболевания и злокачественные новообразования.

Ограничения АСИТ: длительность лечения (не менее 3–5 лет), недостаточная приверженность терапии, серьез-

ные нежелательные реакции (при подкожной АСИТ). Оценка эффективности только в процессе терапии, через 6–8 мес после начала.

**Механизмы АСИТ.** Высокие дозы аллергенов способствуют индукции tDC (толерантных дендритных клеток), которые усиливают дифференцировку Th-наивных в T-регуляторные клетки (T<sub>reg</sub>) с увеличением регуляторных цитокинов, таких как ИЛ-10, 35, ТФР.

Понижение ключевого регулятора Th2 – GATA3 и повышение транскрипционного фактора T<sub>reg</sub> – FoxP3.

Экспрессия ингибирующих поверхностных молекул CTLA4 (цитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный протеин-4) и PD1 (Programmed cell death 1 – мембранный белок, предотвращает активацию T-лимфоцитов). Эти молекулы подавляют активацию DC.

Снижается функциональная активность Th2- и увеличивается продукция Th1-цитокинов (интерферон γ, ИЛ-12).

T<sub>reg</sub> подавляя Th2, эозинофилы, базофилы, индуцируют выработку аллергенспецифических B<sub>reg</sub>, продуцирующих ИЛ-10, 35, ТФР. Наряду с T<sub>reg</sub> и B<sub>reg</sub> ILC<sub>reg</sub> (регуляторные врожденные лимфоидные клетки) формируют иммунологическую толерантность.

B-клетки переходят от выработки IgE к IgA, IgD, IgG2 и IgG4. IgG4 блокирует антитела IgE; IgA обеспечивает защиту, блокируя аллергены в слизистой оболочке; IgD сдерживает IgE-опосредованную дегрануляцию базофилов.

Таким образом, в процессе АСИТ устанавливается иммунологическая и клиническая толерантность к аллергенам, изменение аллерген-специфических T- и B-клеточных ответов, повышение порога активации базофилов и тучных клеток, что приводит к снижению активности воспаления дыхательных путей.

Клинические эффекты АСИТ:

- АСИТ ослабляет симптомы АР, способствует длительной ремиссии;
- уменьшает потребность в медикаментозной терапии;
- предотвращает расширение спектра аллергенов;
- предотвращает развитие БА (2–3-кратное снижение риска развития астмы в течение 2–7 лет после прекращения АСИТ) [14].

### Заключение

АР – это заболевание со сложным патогенезом, механизмы которого продолжают изучаться. Знание этих механизмов, современных методов диагностики и лечения позволяет разработать индивидуальный подход к ведению пациентов с АР.

**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 автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's 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. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. ARIA Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
2. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит. 2020. Режим доступа: <http://www.raaci.ru>. Ссылка активна на 08.11.2022 [Rossiiskaia assotsiatsiia allergologov i klinicheskikh immunologov.

- Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Allergicheskii rinit. 2020. Available at: <http://www.raaci.ru>. Accessed: 08.11.2022 (in Russian).
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014, 2019. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed: 08.11.2022.
  - Рязанцев С.В., Павлова С.С. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? *Российская оториноларингология*. 2020;2(105):107-15 [Riazantsev SV, Pavlova SS. Zatrudnennoe nosovoe dykhanie v praktike otorinolaringologa: chem pomoch'? *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2020;2(105):107-15 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2020-2-107-115
  - Емельянов А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., и др. Нерешенные вопросы ведения пациентов с тяжелым аллергическим ринитом и полипозным риносинуситом. Возможности анти-IgE терапии. *Российская оториноларингология*. 2020;3(106):88-9 [Emel'ianov AV, Il'ina NI, Karneeva OV, et al. Nereshennye voprosy vedeniia patsientov s tiazhelym allergicheskim rinitom i polipozным rinosinusitom. Vozmozhnosti anti-IgE terapii. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2020;3(106):88-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2020-3-88-99.
  - Bousquet J, Anto JM, Bachert C, et al. 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):70-80. DOI:10.1016/j.jaci.2019.06.049
  - Bousquet J, Anto J, Bachert C, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis*. 2020;6(1):95. DOI:10.1038/s41572-020-00227-0
  - Anto J, Bousquet J, Akdis M, et al. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing Novel Concepts in Allergy Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):388-99. DOI:10.1016/j.jaci.2016.12.940
  - Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *J Allergy*. 2020;75(7):1689-98. DOI:10.1111/vceo.14206.
  - Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(2):108-352. DOI:10.1002/alr.22073
  - Sarah S, Husna N, Shukri N, et al. Zonula occludens-1 expression is reduced in nasal epithelial cells of allergic rhinitis patients. *Peer J*. 2022;10:e13314. DOI:10.7717/peerj.13314
  - Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, et al. Recent Developments in United Airways Disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(4):171-7. DOI:10.4168/air.2012.4.4.171
  - May JR, Dolen WK. Evaluation of Intranasal Corticosteroid Sensory Attributes and Patient Preference for Fluticasone Furoate for the Treatment. *Clin Ther*. 2019;41(8):1589-96. DOI:10.1016/j.clinthera.2019.05.017
  - Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-48. DOI:10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x

**Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2022**  
**Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023**



# Особенности топической терапии различных форм отита у детей

Е.Ю. Радциг✉, М.М. Полунин, А.Д. Егина, Д.Г. Бондарева

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

## Аннотация

Разные формы отита довольно часто встречаются в педиатрической популяции. Овладение врачами первичного звена (педиатрами, семейными и общей практики) методикой отоскопии значительно расширило диагностические возможности в рамках первичного осмотра ребенка, но вместе с тем это диктует необходимость напоминать о принципах ведения пациента с различными формами отита широкому кругу специалистов. В статье отражены принципы маршрутизации и медикаментозной терапии пациентов с различными формами среднего отита. Особое внимание уделено ушным каплям (составу, показаниям к применению конкретных препаратов, в том числе с позиции безопасности и возрастного аспекта применения).

**Ключевые слова:** острый средний отит, острый средний перфоративный отит, ушные капли, рифамицин

**Для цитирования:** Радциг Е.Ю., Полунин М.М., Егина А.Д., Бондарева Д.Г. Особенности топической терапии различных форм отита у детей. Consilium Medicum. 2023;25(3):152–156. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202143

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Topical therapy of otitis media in children: A review

Elena Iu. Radtsig✉, Mikhail M. Polunin, Anastasiia D. Egina, Daria G. Bondareva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Various types of otitis are common in the pediatric population. The use of otoscopy techniques by primary care doctors (pediatricians, family, and general practitioners) has significantly expanded the diagnostic capabilities of the primary examination of the child. However, it requires many specialists to know the principles of patient management with various types of otitis media. The article addresses the principles of routing and drug therapy for patients with various types of otitis media. The focus is on ear drops (formulation, indications for using specific drugs, safety, and age-related aspects).

**Keywords:** acute otitis media, acute perforative otitis media, ear drops, rifamycin

**For citation:** Radtsig Elu, Polunin MM, Egina AD, Bondareva DG. Topical therapy of otitis media in children: A review. Consilium Medicum. 2023;25(3):152–156. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202143

Разные формы отита довольно часто встречаются в педиатрической популяции. Овладение врачами первичного звена (педиатрами, семейными и общей практики) методикой отоскопии значительно расширило диагностические возможности в рамках первичного осмотра ребенка, но вместе с тем это диктует необходимость напоминать о принципах ведения пациента с различными формами отита широкому кругу специалистов. Терминология, используемая при определении формы отита в контексте действующих клинических рекомендаций [1, 2], представлена в табл. 1.

Соотношение частоты поражения отделов уха представлено на рис. 1 [3].

Примерно в равных соотношениях встречаются наружный отит и хронический гнойный средний отит, причем ча-

стота их практически не меняется в динамике в отличие от форм острого отита (ежегодный «прирост» на 4–5%) [3], которые абсолютно доминируют (см. рис. 1). Острый средний отит (ОСО) наиболее часто встречается в педиатрической практике и на амбулаторном этапе медицинской помощи, особенно в первые годы жизни ребенка – у детей грудного и раннего возраста его частота достигает 65–95% [3–5]. Врачу первичного звена независимо от специализации необходимо знать тактику ведения пациента с ОСО.

Лечение в условиях оториноларингологического отделения стационара показано всем пациентам с тяжелым течением ОСО, а также с изначально легким течением заболевания при отсутствии положительной динамики на фоне адекватной терапии или при прогрессивном ухудшении в

## 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

**Полунин Михаил Михайлович** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5929-1489

**Егина Анастасия Дмитриевна** – ординатор каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-2674-3895

**Бондарева Дарья Григорьевна** – студентка педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0003-2616-2828

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

**Mikhail M. Polunin** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-5929-1489

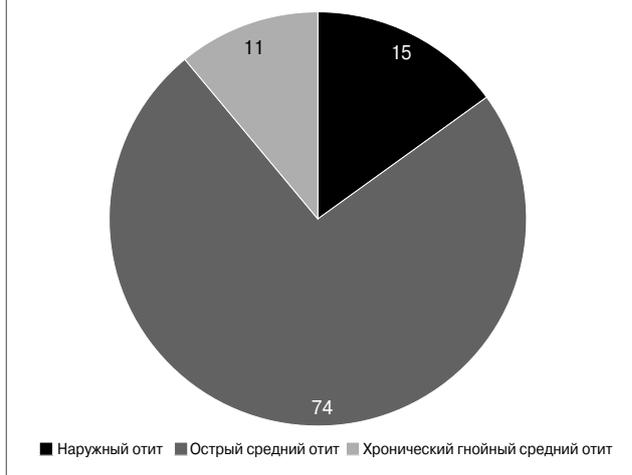
**Anastasiia D. Egina** – Resident, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2674-3895

**Daria G. Bondareva** – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0003-2616-2828

**Таблица 1. Определения форм отита**

Наружный	<b>Острый</b> – длительность симптоматики до 6 нед
	<b>Хронический</b> – при сохранении симптомов наружного отита более 3 мес или при наличии более 4 эпизодов наружного отита в год
Средний	<b>Острый средний отит</b> – воспалительный процесс, охватывающий все отделы среднего уха: барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, слуховую трубу – проявляется одним или несколькими характерными симптомами (болью в ухе, повышением температуры, снижением слуха). В патологический процесс вовлекается только слизистая оболочка указанных полостей
	<b>Затянувшийся острый средний отит</b> – определяют наличие симптомов воспаления среднего уха в течение 3–12 мес после одного или двух курсов терапии антибиотиками
	<b>Рецидивирующий острый средний отит</b> – наличие 3 или более отдельных эпизодов острого среднего отита в течение 6 мес или 4 и более эпизодов за 12 мес
	<b>Хронический серозный (секреторный) средний отит (хронический экссудативный средний отит)</b> – хроническое катаральное воспаление слизистой оболочки слуховой трубы и барабанной полости с экссудатом без перфорации
	<b>Хронический гнойный средний отит</b> – хроническое воспаление полостей среднего уха, характеризующееся наличием стойкой перфорации барабанной перепонки, постоянным или периодически возникающим гноетечением из уха и прогрессирующим снижением слуха более 3 мес

**Рис. 1. Частота форм отита среди пациентов отоларингологических отделений стационаров, %.**



любые сроки. При отсутствии показаний к госпитализации, а также при невозможности госпитализации лечение проводят в амбулаторных условиях.

Системная антибактериальная терапия обязательна для всех форм ОСО у детей младше 2 лет, при гнойной форме ОСО независимо от возраста, при сохранении симптомов ОСО более 72 ч, при затянувшемся и рецидивирующем ОСО, в случае сопутствующей патологии, которая обуславливает более высокий риск неблагоприятного течения заболевания (сахарный диабет, клинически подтвержденный иммунодефицит, муковисцидоз, синдромы цилиарной дискинезии, синдром Дауна, врожденные аномалии развития твердого и мягкого неба), а также при невозможности динамического наблюдения за пациентом. Приоритетность в выборе конкретного антибиотика четко регламентирована действующими клиническими рекомендациями.

Незаменимы в лечении разных форм отита топические препараты, в контексте ведения пациента со средним отитом – интраназальные формы (топические деконгестанты или их комбинация с другими активными действующими веществами) и ушные капли. Разнообразие последних требует напоминания о целесообразности их применения на разных стадиях среднего отита (табл. 2).

На доперфоративной стадии среднего отита наиболее целесообразно применять ушные капли с обезболивающим и противовоспалительным действием – оптимальной является комбинация лидокаина и феназона, допустимо использовать капли на основе холина салицилата; для перечисленных ушных капель противопоказанием к применению является перфорация барабанной перепонки.

При постперфоративной форме ОСО для транстимпанального введения клинические рекомендации одобряют только ушные капли на основе рифамицина или фторхинолонов. Но что предпочтительнее применять в педиатрической практике? Аргументами служат данные о клинической эффективности и безопасности (в том числе наличие/отсутствие возрастных ограничений). Но начнем мы с напоминания об этиологии форм среднего отита: спектр бактериальных возбудителей сопоставим, меняется частота выявления конкретных возбудителей (рис. 2) [6].

**Таблица 2. Состав ушных капель, применяемых в лечении форм отита [3]**

Торговое название	Состав				Разрешен к применению	Особенности применения при средних отитах
	Антибактериальный компонент	Противогрибковый компонент	Противовоспалительный компонент	Местный анестетик		
Анауран	Неомицин + полимиксин В	–	–	Лидокаин	С 1 года	ОСО на стадии до перфорации
Гаразон	Гентамицин	–	Бетаметазон	–	С 6 лет	Не показан при среднем отите
Данцил	Офлоксацин	–	–	–	С 1 года	При ОСО – только при наличии установленной тимпаностомической трубки
Кандибиотик	Хлорамфеникол	Клотримазол	Беклометазон	Лидокаин	С 6 лет	Противопоказан при нарушении целостности барабанной перепонки
Комбинил	Ципрофлоксацин	–	Дексаметазон	–	С 1 года	Противопоказан при нарушении целостности барабанной перепонки
Нормакс	Норфлоксацин	–	–	–	С 1 года	–
Отофа	Рифамицин	–	–	–	С рождения	–
Полидекса	Неомицин + полимиксин В	–	Дексаметазон	–	С рождения	Не показан при среднем отите
Отипакс	–	–	Феназон	Лидокаин	С рождения	Противопоказан при нарушении целостности барабанной перепонки
Отинум	–	–	–	Холина салицилат	С 1 года	Противопоказан при нарушении целостности барабанной перепонки
Отолорин	Борная кислота	–	–	Прокаин	С 18 лет	Не показан при среднем отите

Таблица 3. Состав и способ применения ушных капель Полидекса

Действующее вещество	Содержание в 100 мл	Действие	Способ применения
Неомицин	650 000 ЕД	Бактерицидное. Действует на грам+ и грам- возбудители: <i>St. aureus</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Shigella</i> spp., <i>Proteus</i> spp. и др.	Взрослым закапывают по 1–5 капель в каждое ухо 2 раза в сутки. Детям – по 1–2 капли в каждое ухо 2 раза в сутки. Длительность лечения составляет 7–10 дней
Полимиксин В	1 000 000 ЕД	Бактерицидное. Действует на грам- возбудители: <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Bordetella pertussis</i> и др.	
Дексаметазона метасульфобензоат натрия	0,1 г	Противовоспалительное, гипосенсибилизирующее, обезболивающее	

Основными возбудителями ОСО по-прежнему (и в «пост-вакцинальную эру») являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus*, что отражено в том числе и в документах Всемирной организации здравоохранения [7–10], но в большинстве литературных источников данные об антимикробной резистентности фокусируются лишь на *St. pneumoniae* [11], и в плане преодоления этой проблемы обсуждаются в основном вопросы приоритетности назначения и/или замены одного системного антибиотика на другой, в том числе с использованием высокодозных форм. Хотя в контексте ведения пациента с перфоративными формами среднего отита интратимпанальное введение антимикробных компонентов (ушные капли) дает дополнительные терапевтические опции.

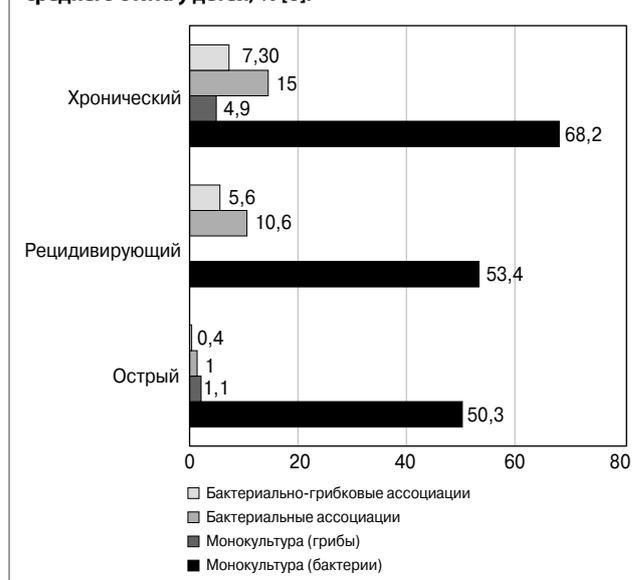
Ототопические антимикробные препараты – часть стратегии ограничения заболеваемости и распространения резистентных организмов при перфоративных формах средних отитов (как острых, так и хронических), включая пациентов с тимпаностомическими трубками [12], основанной на многолетней оценке их эффективности, в том числе микробиологической [13]. Найдены публикации, предостерегающие от использования топических антисептиков у пациентов с хроническим гнойным средним отитом, – данные средства уступали в эффективности и безопасности (в том числе по потенциальной ототоксичности) топическим антибиотикам [14]. И, хотя появляются сообщения о новых препаратах (например, содержащих новый синтетический антибактериальный пептид Р60.4Ас), проведенные на текущий момент исследования лишь дают обоснования для продолжения их клинической разработки [15].

Значимость уже существующих на фармацевтическом рынке ототопических антибактериальных ушных капель в лечении перфоративных форм среднего отита (острого, рецидивирующего, хронического) незыблема. Учитывая, что действующие клинические рекомендации официально одобряют при перфоративных формах среднего отита лишь ушные капли на основе рифамицина и фторхинолонов, сравним эффективность этих действующих веществ.

Сравнение клинической эффективности содержащих фторхинолон ушных капель с другими (комбинацией неомицина и полимиксина, рифамицином) показывает схожий клинический эффект [16–20], но риск развития перфораций барабанной перепонки вследствие применения ушных капель с фторхинолоном [17, 21, 22] предполагает ограниченное их использование, особенно в педиатрической практике [18].

Существует интересная работа, сравнивающая эффективность топического применения рифамицина и хлорамфеникола, которая показала большую эффективность ушных капель на основе рифамицина у пациентов с различными видами перфоративных средних отитов [23]. Анализ публикаций показывает, что встречаются данные о применении рифамицина и рифампицина [24], поэтому поясним, что рифампицин – это полусинтетическое производное природного рифамицина. На нашем рынке присутствуют ушные капли на основе рифамицина (оригинальный препарат Отофа, Франция) с широким спектром антибактериальной активности, включая грамположительные и грамотрицательные кокки (стафилококки, в том чис-

Рис. 2. Частота выделения возбудителей при разных формах среднего отита у детей, % [6].



ле резистентные к пенициллину штаммы, стрептококки, менингококки), грамотрицательные аэробные возбудители (многие виды протей, кишечная и гемофильная палочка, включая штаммы, резистентные к цефалоспорином), и к нему не отмечена резистентность микроорганизмов.

Учитывая антимикробную активность рифамицина и в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, целесообразно назначать ушные капли на его основе пациентам с затяжным/рецидивирующим/хроническим течением среднего перфоративного отита, так как, по данным литературы, средний отит – одно из частых проявлений внелегочного туберкулеза [25, 26], в том числе и в педиатрической практике, особенно у пациентов первых лет жизни [25]. Дополнительным преимуществом ушных капель на основе рифамицина является отсутствие возрастных ограничений (капли с фторхинолоном разрешены у пациентов старше 1 года при наличии тимпаностомической трубки).

Антибактериальный (антимикробный) компонент в составе ушных капель необходим не только при перфоративном среднем, но и при наружном отите. Спектр возбудителей в данном случае другой, особое внимание уделяется *Pseudomonas aeruginosa*, *St. aureus*, *Proteus vulgaris* и *Escherichia coli*, в том числе и в форме биопленок. Учитывая отсутствие перфорации барабанной перепонки при наружном отите, помимо ушных капель на основе рифамицина и фторхинолонов допустимы ушные капли с аминогликозидами (см. табл. 2). Единственными каплями, не имеющими возрастных ограничений, является комбинация неомицина и полимиксина В (ушные капли Полидекса, Франция), спектр антимикробной активности которых представлен в табл. 3.

Полимиксин В не только проявляет наибольшую активность в отношении грамотрицательных бактерий, но и дестабилизирует отрицательно заряженные липополи-

сахариды на поверхностях грамотрицательных организмов, разрушая внешнюю мембрану бактериальной клетки [27], а также вызывает окислительный взрыв *P. aeruginosa* как в биопленке, так и в виде планктонных форм [28]. Говоря об активности антимикробных компонентов других ушных капель, показанных для лечения наружного отита, резистентность *P. aeruginosa* к ципрофлоксацину колеблется от 37,2 до 43,3%, для *St. aureus* и *E. coli* – 33 и 50% соответственно [29]. Дополнительное противовоспалительное, противоотечное и антиаллергическое действие оказывает дексаметазон, что открывает возможность применения ушных капель Полидекса не только при инфекционном, но и аллергическом воспалении кожи наружного слухового прохода.

В заключение еще раз подчеркнем необходимость отоскопии для верификации диагноза и уточнения формы отита, а также информированности врачей о составе и показаниях к применению конкретных форм ототопических препаратов.

**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. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации Минздрава России. 314. Отит средний острый. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2). Ссылка активна на 23.02.2023 [Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov. Klinicheskie rekomendacii Minzdrava Rossii. 314. Otit srednij ostryj. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2). Accessed: 23.02.2023 (in Russian)].
2. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Клинические рекомендации Минздрава России. 698. Хронический средний отит. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698_1). Ссылка активна на 23.02.2023 [Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov. Klinicheskie rekomendacii. Minzdrava Rossii. 698. Hronicheskiy srednij otit. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/698_1). Accessed: 23.02.2023 (in Russian)].
3. Радциг Е.Ю., Минасян В.С., Полуниин М.М., и др. Отит в педиатрической практике: виды, диагностика, дифференциальный диагноз, методы лечения. Межрегиональное объединение «Ассоциация ЛОР-педиатров». М.: Издательство «МАИ-Принт», 2022 [Radcig EYu, Minasyan VS, Polunin MM, et al. Otit v pediatricheskoj praktike: vidy, diagnostika, differencial'nyj diaznoz, metody lecheniya. Mezhtsegiional'noe ob'edinenie "Associaciya LOR-pediatrov". Moscow: Izdatel'stvo "MAI-Print", 2022 (in Russian)].
4. Минасян В.С., Радциг Е.Ю. Острый средний отит: памятка педиатру: учебное пособие. Под ред. М.П. Богомилского. М.: МАИ-Принт, 2018 [Minasyan VS, Radcig EYu. Ostryj srednij otit: pamjatka pediatru: ucebnoe posobie. Pod red. M.P. Bogomil'skogo. M.: MAI-Print, 2018 (Minasyan VS, Radcig EYu. Ostryj srednij otit: pamjatka pediatru: ucebnoe posobie. Pod red. M.P. Bogomil'skogo. M.: MAI-Print, 2018 (in Russian)].

- памуатка pediатру: uchebnoe posobie. Pod red. MR Bogomil'skogo. Moscow: MAI-Print, 2018 (in Russian)].
5. Богомилский М.Р. Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство. Под ред. М.Р. Богомилского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021 [Bogomil'skij MR. Bolezni uha, gorla i nosa v detskom vozraste: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. MR. Bogomil'skogo. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2021 (in Russian)].
  6. Радциг Е.Ю., Минясян В.С., Титарова Л.С., и др. Этиология различных форм среднего отита у детей. *Российская оториноларингология*. 2015;4(77):91-5 [Radtsig EYu, Minasyan VS, Titarova LS, et al. Etiology of different forms of otitis media in children. *Russian otorhinolaryngology*. 2015;4(77):91-5 (in Russian)].
  7. WHO Regional Office for Europe; European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022–2020 Data; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>. Accessed: 23.02.2023.
  8. Asokan GV, Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. *Oman Med J*. 2019;34(3):184-93. DOI:10.5001/omj.2019.37
  9. Hullegee S, Venekamp RP, van Dongen TMA, et al. Prevalence and Antimicrobial Resistance of Bacteria in Children with Acute Otitis Media and Ear Discharge: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(8):756-62. DOI:10.1097/INF.0000000000003134
  10. DeLacy J, Dune T, Macdonald JJ. The social determinants of otitis media in aboriginal children in Australia: are we addressing the primary causes? A systematic content review. *BMC Public Health*. 2020;20(1):492. DOI:10.1186/s12889-020-08570-3
  11. Gavrilović C, Spoiälä EL, Miron IC, et al. Acute Otitis Media in Children—Challenges of Antibiotic Resistance in the Post-Vaccination Era. *Microorganisms*. 2022;10(8):1598. DOI:10.3390/microorganisms10081598
  12. Klein JO. Strategies for decreasing multidrug antibiotic resistance: role of ototopical agents for treatment of middle ear infections. *Am J Manag Care*. 2002;8(14 Suppl.):S345-52.
  13. Weber PC, Roland PS, Hannley M, et al. The development of antibiotic resistant organisms with the use of ototopical medications. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(3 Suppl.):S89-94. DOI:10.1016/j.otohns.2003.12.009
  14. Head K, Chong LY, Bhutta MF, et al. Topical antiseptics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD013055. DOI:10.1002/14651858.CD013055.pub2
  15. Cetinkaya EA, Ciftci O, Alan S, et al. What is the effectiveness of beta-glucan for treatment of acute otitis media? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(6):683-8. DOI:10.1016/j.bjorl.2020.02.004
  16. Schwartz RH. Once-daily ofloxacin otic solution versus neomycin sulfate/polymyxin B sulfate/hydrocortisone otic suspension four times a day: a multicenter, randomized, evaluator-blinded trial to compare the efficacy, safety, and pain relief in pediatric patients with otitis externa. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(9):1725-36. DOI:10.1185/030079906X121057
  17. Ruben RJ. Efficacy of ofloxacin and other otic preparations for otitis externa. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(1):108-10. DOI:10.1097/00006454-200101000-00039
  18. Li S, Chen Z, Huang L, et al. Safety of Quinolones in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Paediatr Drugs*. 2022;24(5):447-64. DOI:10.1007/s40272-022-00513-2
  19. Hussain SZM, Hashmi SS, Qayyum A. Ototoxicity of Topical Antibiotic Ear Drops in Chronic Suppurative Otitis Media in Humans: A Review of the Literature. *Cureus*. 2022;14(12):e32780. DOI:10.7759/cureus.32780
  20. Takahashi M, Iwasaki S, Kawano T, et al. Efficacy and safety of 1.5% levofloxacin otic solution for the treatment of otitis media in a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, phase III study. *Auris Nasus Larynx*. 2023;50385-8146(22)00242-5. DOI:10.1016/j.anl.2022.12.013
  21. Wang X, Winterstein AG, Alrwisan A, Antonelli PJ. Risk for Tympanic Membrane Perforation After Quinolone Ear Drops for Acute Otitis Externa. *Clin Infect Dis*. 2020;70(6):1103-9. DOI:10.1093/cid/ciz345
  22. Alrwisan A, Antonelli PJ, Winterstein AG. Quinolone Ear Drops After Tympanostomy Tubes and the Risk of Eardrum Perforation: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(8):1052-8. DOI:10.1093/cid/cix032
  23. Brennan-Jones CG, Head K, Chong LY, et al. Topical antibiotics for chronic suppurative otitis media. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD013051. DOI:10.1002/14651858.CD013051.pub2
  24. Liu J. The curative effect of rifampicin solution in the treatment of chronic suppurative otitis media. *J Preclinical Med College Shangdong University*. 2003;17(1):8-9.
  25. Киселевич О.К., Радциг Е.Ю., Власова Е.Е., и др. Туберкулез ЛОР-органов у детей раннего возраста. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):55-9 [Kiselevich OK, Radtsig EYu, Vlasova EE, et al. Tuberculosis in otorhinolaryngology in young children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(6):55-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-6-55-59
  26. Крюков А.И., Гаров Е.В., Ивойлов А.Ю., и др. Клинические проявления и диагностика туберкулезного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):28-34 [Kryukov AI, Garov EV, Ivoilov AYU, et al. The clinical manifestations and diagnostics of otitis media caused by tuberculosis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2015;80(3):28-34 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201580328-34
  27. Yin J, Meng Q, Cheng D, et al. Mechanisms of Bactericidal Action and Resistance of Polymyxins for Gram-Positive Bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(9):3771-80. DOI:10.1007/s00253-020-10525-y
  28. Lima MR, Ferreira GF, Nunes Neto WR, et al. Evaluation of the Interaction between Polymyxin B and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm and Planktonic Cells: Reactive Oxygen Species Induction and Zeta Potential. *BMC Microbiol*. 2019;19(1):115. DOI:10.1186/s12866-019-1485-8
  29. Mehel DM, Turgut NF, Çeviker SA, et al. Effectiveness of ciprofloxacin in the treatment of Acute Otitis Media. *J Exp Clin Med*. 2022;39(2):365-8. DOI:10.52142/omujecm.39.2.11

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений (Результаты наблюдательной программы РАПОРТ)

С.В. Яковлев<sup>✉1,2</sup>, Л.И. Дворецкий<sup>1</sup>, В.А. Петров<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Москва, Россия;

<sup>3</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Россия

## Аннотация

Современные тенденции в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) направлены на отказ от применения антибиотикотерапии с профилактической целью, однако до сих пор частота рутинного назначения антибактериальных препаратов (АБП) системного действия в амбулаторной практике является неоправданно высокой. Под эгидой Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов проведена наблюдательная программа РАПОРТ с целью оценки терапевтического потенциала (включая возможность профилактики бактериальных осложнений) препарата Рафамин® в рутинной клинической практике у взрослых с ОРВИ. В программу включены 14 033 пациента 18–97 лет с характерными проявлениями острой респираторной инфекции, которые получали исследуемый препарат (ИП) в виде монотерапии (93%) или совместно с препаратами базовой терапии ОРВИ (7%). Частота назначений АБП с профилактической целью составила 0,6%. Показано, что среднее время от начала лечения ИП до окончания лихорадки составило  $2,31 \pm 1,38$  сут, а основных симптомов заболевания –  $3,6 \pm 1,52$  сут, при этом у 99,4% пациентов применение ИП позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений и последующего назначения АБП. ИП проявлял стабильный терапевтический эффект у пациентов, поздно начавших лечение, а также при среднетяжелом течении ОРВИ не отмечалось увеличения сроков выздоровления. Полученные результаты открывают широкую перспективу применения ИП с целью минимизации количества бактериальных осложнений и частоты применения АБП при ОРВИ, что может повлиять на снижение темпов роста резистентности актуальных возбудителей в будущем.

**Ключевые слова:** острая респираторная вирусная инфекция, профилактика бактериальных осложнений острых респираторных вирусных инфекций, антибактериальное действие, Рафамин®, наблюдательная программа РАПОРТ

**Для цитирования:** Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Петров В.А. Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений (Результаты наблюдательной программы РАПОРТ). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):157–162. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202166

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Therapy of acute respiratory viral infections in adults in outpatient clinical practice: new opportunities for the prevention of bacterial complications (Results of the observational program RAPORT)

Sergey V. Yakovlev<sup>✉1,2</sup>, Leonid I. Dvoretzkiy<sup>1</sup>, Vladimir A. Petrov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Interregional Public Organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University MEPhI, Obninsk, Russia

## Abstract

The frequency of routine prescription of systemic antibacterial drugs in outpatient practice is still unreasonably high despite the desire to reduce them. Under the auspices of the Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the observational program RAPORT was conducted to assess the therapeutic potential (including bacterial complications preventing) of Raphamin in routine clinical practice in adults with acute respiratory viral infection (ARVI). The program included 14,033 patients aged 18–97 years with ARVI who received an investigational drug (ID) as monotherapy (93%) or in combination with basic therapy (7%). The frequency of prophylactic prescribing antibacterial drugs was 0.6%. It was shown that fever duration was  $2.31 \pm 1.38$  days, and the duration of the disease –  $3.6 \pm 1.52$  days. In 99.4% of patients, ID allowed to avoid the development of bacterial complications and prescription of antibacterial drugs. ID showed a stable therapeutic effect – in patients who started treatment late, as well as in patients with a moderate course of ARVI, there was no delay in recovery. The results obtained a broad prospect for the use of ID in order to minimize the number of bacterial complications and the frequency of use of antibiotics in ARVI, which may reduce rate of resistance of topical pathogens in the future.

**Keywords:** acute respiratory viral infection, bacterial complications of acute respiratory viral infection, antibacterial effect, Raphamin, observational program RAPORT

**For citation:** Yakovlev SV, Dvoretzkiy LI, Petrov VA. Therapy of acute respiratory viral infections in adults in outpatient clinical practice: new opportunities for the prevention of bacterial complications (Results of the observational program RAPORT). *Consilium Medicum*. 2023;25(3):157–162. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202166

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Яковлев Сергей Владимирович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов». E-mail: antimicrob@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-8608

✉ **Sergey V. Yakovlev** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Interregional Public Organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists". E-mail: antimicrob@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7606-8608

## Введение

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) вне зависимости от возбудителя проявляется сходными симптомами продолжительностью от нескольких дней до 2 нед и более. Чаще всего ОРВИ разрешается благополучно, тем не менее доля осложнений, связанных с присоединением вторичной бактериальной инфекции, в амбулаторной практике может составлять около 10%, а при наличии факторов риска осложненного течения заболевания, несвоевременном начале терапии может возрастать до 24% случаев [1]. Вместе с тем частота рутинного назначения антибиотиков, в том числе с профилактической целью, в амбулаторной практике является неоправданно высокой – антибактериальные препараты (АБП) зачастую применяются при неосложненных острых инфекциях верхних дыхательных путей, что способствует росту резистентных микроорганизмов [2]. В этой связи своевременная диагностика и оптимальный выбор лечебных подходов, направленных в том числе на профилактику бактериальных осложнений и сокращение необоснованных назначений АБП, являются важными задачами для врачей амбулаторного звена.

Респираторные вирусы способны преодолевать мукоцилиарный клиренс, вызывать многочисленные изменения эпителия дыхательных путей и ослабление иммунных реакций, включая нарушение распознавания патогена и снижение фагоцитарной активности [3]. Эти изменения облегчают адгезию и способствуют проникновению бактерий, что сопровождается развитием вторичных бактериальных осложнений, которые могут иметь тяжелые последствия, особенно для пациентов с ослабленным иммунитетом.

В этом отношении представляет интерес препарат Рафамин®, сочетающий противовирусный и антибактериальный эффекты за счет влияния на распознавание инфекционных патогенов с участием системы главного комплекса гистосовместимости (МНС) и CD4-рецептора Т-лимфоцитов, а также активацию иммунного ответа за счет регуляции как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета\*. Активные компоненты препарата – технологически обработанные (высокие разведения) антитела к интерферону  $\gamma$ , CD4-рецептору и молекулам МНС класса I и II оказывают модифицирующее воздействие на свои молекулы-мишени, изменяя их конформацию и, следовательно, функциональную активность, что приводит к терапевтическому эффекту в организме. Подход, использованный при разработке препарата, – приготовление высоких разведений исходной субстанции с целью изменения ее физико-химических свойств, одно из современных направлений изучения физики водных растворов, – находится в центре внимания ученых, исследующих физические, химико-физические и биофизические аспекты тематики [4]. Показано, что высокие разведения антител сохраняют специфичность действия, характерную для антител в их исходной форме, при этом не блокируют, а модифицируют мишень, что позволяет оказывать влияние на реакции, протекающие с участием этой мишени [5]. Ранее опубликованные результаты плацебо-контролируемого исследования показали, что Рафамин® сокращал продолжительность ОРВИ практически на сутки и способствовал профилактике бактериальных осложнений [6].

С целью получения дополнительных данных по эффективности и безопасности применения препарата Рафамин® в рутинной клинической практике для терапии ОРВИ и профилактики бактериальных осложнений у взрослых под эгидой Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов проведена наблюдательная программа с участием семейных врачей, терапевтов, пульмонологов и оториноларингологов амбулаторного звена.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты с ОРВИ, проходившие лечение в амбулаторных условиях с апреля по июнь 2022 г. в 55 субъектах Российской Федерации. Врачи назначали терапию с учетом клинической картины заболевания согласно современным подходам и рекомендациям. Рафамин®, далее – исследуемый препарат (ИП), применялся по схеме в соответствии с официальной инструкцией в течение 5 дней\*. Включались также пациенты, начавшие принимать Рафамин® для лечения ОРВИ, у которых впоследствии получен положительный результат диагностики методом полимеразной цепной реакции на COVID-19. В этом случае прием ИП продолжался по стандартной схеме, а лечение пациентов осуществлялось в соответствии с актуальными Временными рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В соответствии с протоколом программы проводились 3 визита на 1, 5±2 и 14±5-й дни (визиты 1, 2, 3) с целью контроля и коррекции проводимой терапии, регистрации нежелательных явлений (НЯ), включая случаи осложнений/ухудшений течения заболевания, требующих назначения АБП. Проявления заболевания регистрировались по опроснику «Тяжесть симптомов ОРВИ» с оценкой общих и локальных симптомов со стороны верхних и нижних дыхательных путей, выраженных в баллах от 0 до 3.

В качестве критериев эффективности оценивали продолжительность отдельных симптомов и заболевания в целом; эффективность ИП при начале терапии в разные сроки; количество бактериальных осложнений, количество НЯ и их связь с исследуемой терапией. Продолжительность заболевания рассчитывали как время от дня начала приема ИП до нормализации температуры ( $\leq 37,0^\circ\text{C}$  в течение 24 ч, без последующего повышения в течение периода наблюдения) и отсутствия всех симптомов гриппа/ОРВИ или наличие общих симптомов ОРВИ суммарной выраженностью  $\leq 2$  баллов.

В процессе анализа пациенты распределены на 3 группы. В 1-ю группу включены пациенты с повышенным риском осложненного течения ОРВИ (наличие хронических заболеваний со стороны органов дыхания, прием системных АБП за последние 6 мес по поводу лечения заболеваний органов дыхания согласно анамнезу; подозрение на наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции с поражением ЛОР-органов и/или легких на момент исследования). Во 2-ю группу включили пациентов, у которых впоследствии методом полимеразной цепной реакции выявлена COVID-19-инфекция. В 3-ю группу вошли все остальные пациенты (группа ОРВИ).

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3186-0102

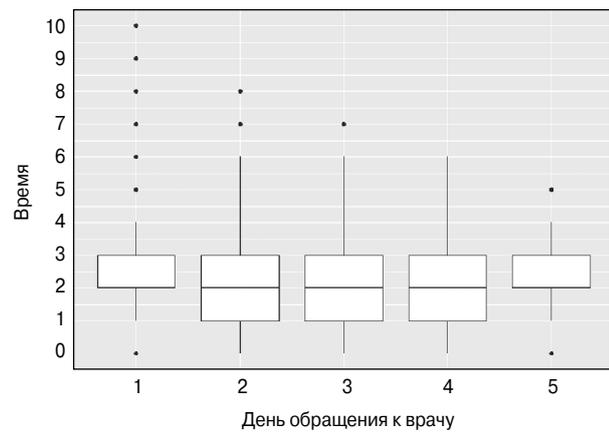
**Петров Владимир Александрович** – д-р мед. наук, зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0002-8580-933X

**Leonid I. Dvoretzkiy** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3186-0102

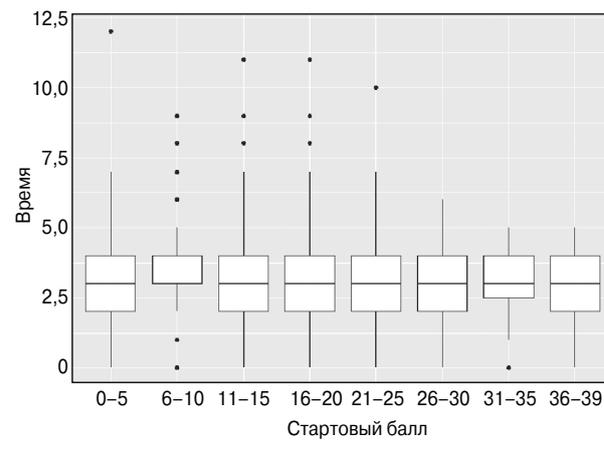
**Vladimir A. Petrov** – D. Sci. (Med.), Obninsk Institute of Atomic Energy – branch of the National Research Nuclear University MEPhI. ORCID: 0000-0002-8580-933X

\*Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин®. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=). Ссылка активна на 07.02.2023.

**Рис. 1. Продолжительность лихорадки у пациентов, начавших принимать Рафамин® в разные сроки заболевания (на 1, 2, 3, 4-й и более поздние дни от появления первых симптомов заболевания).**



**Рис. 2. Продолжительность заболевания у пациентов в зависимости от стартового значения суммарного балла по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ».**



**Таблица 1. Исходные данные пациентов с подозрением на наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции (1-я группа), COVID-19-инфекции (2-я группа), остальных пациентов с ОРВИ (3-я группа)**

Параметры	1-я группа (n=794)	2-я группа (n=436)	3-я группа (n=10 372)
<i>Возраст</i>			
M±SD	41,74±15,12	41,5±16,1	39±13,98
Me [Q1; Q3]	40 [29; 53]	39 [29; 54]	37 [28; 48]
<i>Средний балл по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ»</i>			
M±SD	14,52±5,81	14,19±5,77	13,97±5,50
Me [Q1; Q3]	14 [10; 18]	14 [10; 18]	13 [10; 17]
<i>Значение температуры</i>			
M±SD	37,85±0,39	37,92±0,38	37,89±0,33
Me [Q1; Q3]	37,8 [37,6; 38]	37,9 [37,7; 38,1]	37,8 [37,6; 38]

Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 18.03.2022.

Статистические расчеты производились с помощью пакета SAS-9.4, R4.1.2. Количественные показатели представлены в виде «количество/процент в группе» (использован точный критерий Фишера, логистическая регрессия), непрерывные показатели – в виде «среднее ± стандартное отклонение» (использовались t-критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона, линейная регрессия).

**Результаты**

Всего в наблюдательную программу вошли 14 033 пациента с ОРВИ 18–97 лет. У всех отмечались типичные проявления заболевания в виде повышенной температуры тела (аксиллярная температура ≥37,4°C), общих симптомов и симптомов со стороны носа/горла и грудной клетки преимущественно средней степени тяжести (в среднем 14 баллов по шкале оценки выраженности симптомов ОРВИ). Для оценки эффективности терапии использовали 11 602 карты с полностью заполненными данными для расчета соответствующих показателей, для оценки безопасности терапии – полную выборку (14 033 карты). Доля женщин составила 56%, мужчин – 44% пациентов.

Различные сопутствующие заболевания зарегистрированы у 16,3% пациентов, преимущественно в виде нарушений со стороны сосудов (6,3%), сердца (1,6%), дыхательной системы (1,4%), метаболических нарушений (2,1%) и других, по поводу которых пациенты получали сопутствующую терапию.

Обратились к врачу и начали прием ИП в 1-й день заболевания 18% пациентов, 2-й – 45%, 3-й – 20%, 4–6-й день – 17% пациентов. ИП в виде монотерапии получали 93% пациентов, остальные 7% дополнительно принимали жаропонижающие, антигистаминные, противокашлевые, противовоспалительные препараты, деконгестанты, препараты для лечения горла и АБП (0,6% пациентов совместно с ИП начали прием АБП системного действия).

В среднем лихорадка купировалась через 2,31±1,38 сут от начала лечения ИП, а средняя продолжительность одного эпизода заболевания составила 3,6±1,52 сут у пациентов, которые обратились за медицинской помощью к врачу в разные сроки заболевания. Следует отметить стабильность терапевтического эффекта ИП, который вне зависимости от дня начала лечения проявлялся в сходной продолжительности симптомов заболевания (рис. 1).

Легкое течение заболевания (<6 баллов) отмечалось у 6% пациентов, средней тяжести (6–21 балл) – у 84% пациентов, более тяжелое течение заболевание зарегистрировано у 10% пациентов (22–39 баллов). Ко 2-му визиту отмечено снижение среднего суммарного балла тяжести симптомов ОРВИ с 14,0±5,55 до 3,2±3,7 балла. При оценке эффективности терапии у пациентов с различной исходной степенью тяжести ОРВИ (пошаговый интервал в 5 баллов по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ») отмечено, что более высокое значение исходного балла не сопровождалось затягиванием сроков выздоровления, а средняя продолжительность заболевания у таких пациентов находилась в пределах 3,31 сут (рис. 2).

Как пациенты, так и врачи оценивали эффективность проведенной терапии как «высокую» в среднем на 4,6±0,5 и 4,8±0,6 балла из 5 соответственно.

При оценке безопасности ИП среди всех 14 033 участников всего зарегистрировано 170 НЯ у 143 (1,0%) пациентов. У 89 (0,6%) пациентов отмечено присоединение вторичной бактериальной инфекции, что потребовало назначения АБП. В остальных случаях зарегистрированы НЯ со стороны различных органов и систем в виде: желудочно-кишечных нарушений – 23 (0,2%), нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения – 34 (0,2%), кожи и подкожной клетчатки – 7 (0,05%), общих нарушений – 6 (0,04%), отклонений лабораторных и инструментальных данных – 6 (0,04%), нарушений со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани – 2 (0,01%), со стороны сосудов – 2 (0,01%) и 1 (<0,01%) случай – со стороны репродуктивной системы. Среди них: 45% случаев НЯ легкой степени, 51% – средней тяжести, 1% – тяжелой степени; в 3% случаев тяжесть НЯ не указана.

В 26 (16%) случаях подтверждена связь НЯ с приемом ИП, в остальных случаях связь отсутствовала (80,7%) или не подтверждена (3,3%). Серьезные НЯ (СНЯ) отмечены у 16 пациентов в виде: внебольничной пневмонии с последующей госпитализацией ( $n=2$ ; 0,02%); вторичной респираторной бактериальной инфекции – бронхит, синусит, трахеит, тонзиллит ( $n=13$ ; 0,9%); гипертонического криза/нестабильности гемодинамики ( $n=2$ ; 0,02%); у 2 пациентов – без уточнения СНЯ. Почти все случаи СНЯ завершились выздоровлением без последствий, лишь в одном случае (у пациента с гипертоническим кризом) описание исхода в карте отсутствовало.

Демографические и клинические данные пациентов выделенных групп представлены в табл. 1.

При первичном осмотре пациентов 1-й группы подозрение на присоединение бактериальной инфекции в ходе текущего ОРВИ в виде острого синусита отмечено у 538 пациентов, острого тонзиллофарингита – у 663 пациентов, острого среднего отита – у 79 пациентов. Признаки поражения нижних дыхательных путей на фоне имеющегося хронического заболевания легких отмечались у 250 пациентов. У 40% пациентов зарегистрировано сочетанное поражение ЛОР-органов и легких. Доля пациентов, получавших лечение в виде монотерапии ИП, составила 87%. Остальные 13% пациентов получали дополнительную симптоматическую терапию. Доля пациентов, получавших антибактериальную терапию противомикробными препаратами широкого спектра действия с первых дней лечения ИП, составила 9,6% ( $n=76$ ).

В среднем на достижение стойкого клинического эффекта и купирование симптомов заболевания потребовалось  $3,61 \pm 1,54$  сут для пациентов, получавших лечение препаратом Рафамин®, и  $3,62 \pm 1,54$  сут для тех, кто получал комбинированную терапию Рафамин® + АБП.

Среди 718 пациентов, получавших терапию препаратом Рафамин® без применения АБП, у 15 (2,1%) пациентов отмечено ухудшение течения заболевания, потребовавшее назначения антибактериальной терапии, из них 2 пациента госпитализированы с внебольничной пневмонией с последующим выздоровлением. У остальных пациентов (97,9%) удалось добиться достижения стойкого улучшения без применения системных АБП. Применение препарата Рафамин® у данной категории пациентов характеризовалось хорошим профилем безопасности, НЯ, преимущественно в виде усиления кашля, боли в горле и ринореи, требовавшие дополнительного применения симптоматической терапии (местные анестетики, противовоспалительные и антигистаминные средства, противокашлевые препараты), зарегистрированы у 25 (3,5%) пациентов. Те пациенты, которые изначально принимали Рафамин® совместно с АБП ( $n=76$ ), хорошо переносили комбинированную терапию, случаев ухудшения течения заболевания, госпитализации или развития НЯ в виде признаков антибиотикоассоциированного дисбиоза кишечника среди них не отмечено.

Во 2-й группе среди 436 пациентов с выявленной COVID-19-инфекцией 188 (43%) вакцинированы в течение предыдущих 12 мес, из них: «Гам-КОВИД-Вак» – 62%, «ЭпиВакКорона» – 35% пациентов, а в 3% случаев – другими вакцинами (Pfizer, CoronaVac, Johnson&Johnson).

Число пациентов, продолживших прием ИП после верификации COVID-19-инфекции, составило 436 (100%), при этом 94% пациентов получали ИП в виде монотерапии; 5,5% пациентов дополнительно получали симптоматическую терапию, а 2 (0,5%) пациента изначально принимали ИП совместно с АБП.

Длительность лихорадки составила в среднем  $2,82 \pm 1,86$  сут, общая продолжительность заболевания –  $3,71 \pm 2,13$  сут.

В течение 14 дней, в ходе которых осуществлялось лечение и наблюдение за пациентами, только у 1 (не вакцинированного против COVID-19-инфекции) пациента отме-

чено присоединение вторичной бактериальной инфекции, что потребовало назначения АБП. Таким образом, у 493 (99,8%) пациентов назначение ИП позволило добиться разрешения заболевания без применения АБП.

В 3-й группе (остальные пациенты с ОРВИ) 7% обследованных получали средства симптоматической терапии, 93% – ИП в виде монотерапии. Для лечения ОРВИ ИП совместно с АБП назначался у 21 (0,2%) пациента.

Средняя продолжительность лихорадки составила  $2,38 \pm 1,34$  сут, общая продолжительность заболевания –  $3,75 \pm 1,54$  сут.

Бактериальные осложнения отмечены у 48 (0,5%) пациентов. Таким образом, у 99,5% пациентов с ОРВИ, не получавших АБП с профилактической целью, применение ИП, преимущественно в виде монотерапии, позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений.

## Обсуждение

Данная программа продемонстрировала убедительную эффективность применения препарата Рафамин® в комплексной терапии ОРВИ у взрослых, вызванной различными вирусами. В текущем эпидемиологическом сезоне, по данным ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», в регионах РФ отмечена преимущественная циркуляция вирусов SARS-CoV-2, парагриппа, аденовирусов, респираторного синцитиального вируса, риновирусов, сезонных коронавируса, метапневмовируса, бокавируса, а также вирусов гриппа (А и В) [7].

Следует отметить, что в задачи настоящей программы не входило изучение эффективности ИП у пациентов с COVID-19, а выделение отдельной подгруппы пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией стало возможным после завершения наблюдения и закрытия базы данных, в процессе статистической обработки, что позволило отследить эффекты ИП в выделенной группе. Результаты наблюдательной программы РАПОРТ дополняют данные по эффективности и безопасности ИП, полученные в ходе проведенного ранее рандомизированного клинического исследования [6], и впервые демонстрируют положительные результаты его применения у пациентов с COVID-19.

Особенностью данной программы стало преимущественное применение ИП в виде монотерапии (у 93% пациентов) для лечения острой инфекции дыхательных путей и низкое число назначений АБП (у 0,6% пациентов) с профилактической целью. Показано, что среднее время от начала лечения ИП до окончания лихорадки составило  $2,31 \pm 1,38$  сут, а основных симптомов заболевания –  $3,6 \pm 1,52$  сут. При этом препарат проявлял стабильный терапевтический эффект – у пациентов, поздно начавших лечение, а также у пациентов среднетяжелого течения ОРВИ не отмечалось затягивание сроков выздоровления.

Полученные результаты свидетельствуют, что применение ИП в амбулаторной практике позволило избежать развития бактериальных осложнений и последующего назначения АБП у 99,4% пациентов, что открывает большие перспективы использования данного препарата в клинической практике, в том числе с целью снижения распространения антибиотикорезистентности. Особое внимание следует уделить результатам, полученным в группе пациентов, входящих в группу риска осложненного течения ОРВИ в связи с подозрением на наличие смешанной, вирусно-бактериальной инфекции, где применение ИП без дополнительной антибактериальной терапии позволило добиться благоприятного разрешения инфекции, без осложнений у 97,9% наблюдаемых.

Согласно ранее проведенным исследованиям применение системных АБП при амбулаторном лечении ОРВИ может составлять 10% и более, а при COVID-19 (по данным, полученным в начале пандемии) – 53,2% назначений

на догоспитальном этапе, что зачастую является чрезмерным [1, 2, 8].

Современная тенденция в лечении пациентов с острой респираторной инфекцией направлена на отсроченное назначение антибиотиков, что ведет к сокращению их выписки – только «в случае, если у пациента действительно наблюдается ухудшение симптомов» [2]. Как показали данные программы РАПОРТ, использование ИП в клинической практике может помочь снижению частоты необоснованного применения АБП. Благоприятный профиль переносимости и безопасности, невысокая частота НЯ, отмеченные в ходе настоящей программы, подтверждают возможность применения ИП в том числе у пожилых и лиц с сопутствующими соматическими заболеваниями.

Низкое число случаев бактериальных осложнений может быть обусловлено собственным антибактериальным эффектом ИП, который имеет отличную от АБП системного действия точку приложения и воздействует на мишени, экспрессируемые иммунными клетками, активируя процессинг и презентацию антигена независимо от его природы – вирусной или бактериальной. Известно, что активация CD4+ и CD8+ Т-клеток посредством взаимодействия с белками МНС класса I и II признается ключевым аспектом в элиминации большинства патогенов – именно это звено адаптивного иммунного ответа выбирают бактерии и вирусы для подавления защитных реакций организма хозяина [9]. В этой связи белки главного комплекса гистосовместимости рассматриваются как перспективные мишени при разработке препаратов для лечения инфекционных заболеваний.

## Заключение

Препарат Рафамин® представляется очень перспективным для лечения пациентов с ОРВИ за счет сокращения сроков продолжительности заболевания, возможности применения при позднем начале терапии, а также минимизации количества бактериальных осложнений и частоты применения АБП, что может повлиять на снижение темпов роста резистентности актуальных возбудителей в будущем.

**Раскрытие интересов.** Наблюдательная программа РАПОРТ проводилась при поддержке спонсора ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (производитель препарата Рафамин®). Яковлев С.В. является президентом, а Дворецкий Л.И. – членом МОО «Альянс химиотерапевтов и клинических микробиологов», под эгидой которого проводилась наблюдательная программа РАПОРТ. Яковлев С.В. и Дворецкий Л.И. получали гонорары главных исследователей от спонсора ООО «НПФ ММХ». Других явных и потенциальных конфликтов интересов авторы не декларируют.

**Disclosure of interest.** The RAPORT monitoring program was supported by the sponsor, Research and Production Company Materia Medica Holding LLC (manufacturer of Rafamin®). Yakovlev SV is a president and Dvoretzky LI is a member of the Alliance of Clinical Chemotherapist and Microbiologists, coordinating the RAPORT monitoring program. SV Yakovlev and LI Dvoretzky received a fee as a principal researcher from the sponsor, Research and Production Company Materia Medica Holding LLC. The authors do not declare other evident and potential conflicts of interest.

**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.

**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.** Программа получила одобрение Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований, выписка из протокола №03 от 18.03.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the Independent Interdisciplinary Committee for Ethical Review of Clinical research, protocol №03 dated March 18, 2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «НПФ "МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ"». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The paper was prepared with the financial support of Research and Production Company Materia Medica Holding LLC. In preparing the manuscript, the authors maintained the independence of opinion.

## Литература/References

1. Ситников И.Г., Фазылов В.Х., Силина Е.В. Лечение гриппа и других ОРВИ у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2019;91(10):39-47 [Sitnikov IG, Fazylov VKh, Silina EV. Treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in patients with diabetes mellitus. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(10):39-47 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.10.000333

2. Хамитов Р.Ф. Острые респираторные инфекции в амбулаторной практике в эпоху COVID-19: роль и место антибактериальной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):214-8 [Khamitov RF. Acute respiratory infections in outpatient care in the era of the COVID-19 pandemic: the role and position of antibacterial therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):214-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-4-214-218
3. Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С. Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы). *Лечащий Врач*. 2022;11(25):48-54 [Skryabina AA, Nikiforov VV, Shakhmardanov MZ, Zastrozhin MS. Bacterial complications of influenza (literature review). *Lechaschii Vrach*. 2022;11(25):48-54 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2022.25.11.008
4. Сборник тезисов докладов четвертой всероссийской конференции «Физика водных растворов». М.: МЕСОЛ, 2021 [Sbornik tezisov dokladov chetvertoi vserossiiskoi konferentsii "Fizika vodnykh rastvorov". Moscow: MESOL, 2021 (in Russian)].
5. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES, et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol*. 2020;205(5):1345-54. DOI:10.4049/jimmunol.2000098
6. 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
7. Еженедельный национальный бюллетень по гриппу и ОРВИ за 10–26-ю недели 2022 года. Режим доступа: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation/](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/) Ссылка активна на 07.02.2023 [Weekly national influenza and SARS bulletin for weeks 10–26, 2022. Available at: [https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic\\_situation/](https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/) Accessed: 07.02.2023 (in Russian)].
8. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:266-75. DOI:10.1016/j.jinf.2020.05.046
9. Uetani K, Hiroi M, Meguro T, et al. Influenza A virus abrogates IFN. Response in respiratory epithelial cells by disruption of the Jak/Stat pathway. *Eur J Immunol*. 2008;38(6):278-85. DOI:10.1002/eji.200737045

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Е.С. Щелкановцева<sup>✉1</sup>, О.Ю. Миронова<sup>1</sup>, К.А. Соловьев<sup>1</sup>, Е.А. Берестова<sup>1</sup>, А.А. Балахонов<sup>1</sup>, И.О. Нагорнов<sup>2</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup>, А.С. Панферов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Выявление ранних предикторов неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции необходимо для оптимизации алгоритмов ведения пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

**Цель.** Изучить роль хитотриозидазы (ХТЗ) как маркера неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных.

**Материалы и методы.** В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включены 347 человек, госпитализированных в университетскую клинику с диагнозом новой коронавирусной инфекции. В день госпитализации в дополнение к стандартному обследованию (общий анализ крови, С-реактивный белок, ферритин, креатинин, международное нормализованное отношение и др.) пациентам определялась активность ХТЗ в периферической крови. Конечными точками в исследовании были смерть от любых причин и потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). Работа одобрена локальным этическим комитетом и зарегистрирована в системе Clinical Trial Registry под номером: NCT04752085.

**Результаты.** Из 347 пациентов, включенных в исследование (средний возраст 66 лет, 182 – 52,5% – женщины), за период госпитализации скончались 30 (8,6%) человек, ИВЛ/НИВЛ проводилась в 39 (11,2%) случаях. Наряду с возрастом старше 65 лет (отношение шансов – ОШ 10,81, 95% доверительный интервал – ДИ 2,64–44,22) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам более 7 (ОШ 15,89, 95% ДИ 3,09–81,65) повышение уровня ХТЗ выше 170 нг/ч/мл (ОШ 4,23, 95% ДИ 1,45–12,35) независимо ассоциировано с повышением риска смерти в период госпитализации. В отношении перехода на ИВЛ/НИВЛ независимыми предикторами явились повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 5,6 (ОШ 11,22, 95% ДИ 2,37–53,1) и активности ХТЗ выше 151 нг/ч/мл (ОШ 3,17, 95% ДИ 1,31–7,67).

**Выводы.** Повышение уровня ХТЗ в периферической крови выше 151 нг/ч/мл может рассматриваться в качестве предиктора тяжелого течения и плохого прогноза новой коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов.

**Ключевые слова:** хитотриозидаза, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, биомаркеры, летальность, прогноз, CH3L1, хитиназы, ИВЛ, SARS-CoV-2

**Для цитирования:** Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю., Соловьев К.А., Берестова Е.А., Балахонов А.А., Нагорнов И.О., Фомин В.В., Панферов А.С. Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Consilium Medicum. 2023;25(3):163–167. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202093

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Щелкановцева Екатерина Сергеевна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9098-4098

Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-5820-1759

Соловьев Кирилл Александрович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: solovev\_k\_a@student.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2062-2232

Берестова Елизавета Алексеевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: e-berestova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0908-8040

Балахонов Александр Алексеевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-1166-9856

Нагорнов Илья Олегович – врач – лабораторный генетик ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0001-9368-1594

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-4324-7615

<sup>✉</sup>Ekaterina S. Schelkanovtseva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9098-4098

Olga Iu. Mironova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5820-1759

Kirill A. Solovov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: solovev\_k\_a@student.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2062-2232

Elizaveta A. Berestova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: e-berestova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0908-8040

Alexander A. Balakhonov – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1166-9856

Ilya O. Nagornov – laboratory geneticist, Bochkov Research Centre for Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-9368-1594

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Alexandr S. Panferov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4324-7615

# Chitotriosidase activity in prediction of poor prognosis in COVID-19 hospitalized patients

Ekaterina S. Schelkanovtseva<sup>✉1</sup>, Olga Iu. Mironova<sup>1</sup>, Kirill A. Solovlev<sup>1</sup>, Elizaveta A. Berestova<sup>1</sup>, Alexander A. Balakhonov<sup>1</sup>, Ilya O. Nagornov<sup>2</sup>, Victor V. Fomin<sup>1</sup>, Alexandr S. Panferov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The identification of early predictors of poor outcomes of new coronavirus infection is necessary for optimizing patient management algorithms for hospitalized patients with COVID-19.

**Aim.** To study the role of chitotriosidase activity as a marker of unfavorable outcomes in COVID-19 hospitalized patients.

**Materials and methods.** The prospective observational single-center study included 347 patients with COVID-19 hospitalized in university clinic. In addition to the standard laboratory analysis (complete blood count, C-reactive protein, ferritin, creatinine, international normalized ratio, etc.) the blood serum chitotriosidase activity was determined at all the patients on admission. Primary endpoints were mortality from all causes and performing invasive ventilation (IV) and/or non-invasive ventilation (NIV). This study was approved by the Local Ethics Committee №12-21 (Clinical Trial Registry: NCT04752085). **Results.** A total of 347 patients were enrolled in this study (average age 66 years, females 182 – 52.5%), 30 patients (8.6%) died during the hospitalization, 39 (11.2%) performed IV or NIV. Along with age more than 65 (odds ratio – OR 10.81, 95% confidence interval – CI 2.64–44.22) and Neutrophil-Lymphocyte Ratio higher than 7 (OR 15.89, 95% CI 3.09–81.65) chitotriosidase activity higher than 170 ng/hr/ml (OR 4.23, 95% CI 1.45–12.35) were independent predictors of mortality during hospitalization. Neutrophil-Lymphocyte Ratio higher than 5.6 (OR 11.22, 95% CI 2.37–53.1) and chitotriosidase activity higher than 151 ng/hr/ml (OR 3.17, 95% CI 1.31–7.67) have been evaluated as predictors of performing IV/NIV.

**Conclusion.** Chitotriosidase level more than 151 nmol/h/mL could be considered as an early predictor of severity and poor prognosis in hospitalized patients with COVID-19.

**Keywords:** chitotriosidase, coronavirus, COVID-19, biomarkers, mortality, prognosis, CHI3L1, chitinases, lung ventilation, SARS-CoV-2

**For citation:** Schelkanovtseva ES, Mironova Olu, Solovlev KA, Berestova EA, Balakhonov AA, Nagornov IO, Fomin VV, Panferov AS. Chitotriosidase activity in prediction of poor prognosis in COVID-19 hospitalized patients. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):163–167.

DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202093

## Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает значительное влияние на систему здравоохранения и ее финансирование в глобальном масштабе. Согласно отчетам Правительства Российской Федерации только в начале 2020 г. общий объем трат в данной области составил примерно 170 млрд руб. Улучшение методов прогнозирования течения заболевания, выделение на ранних этапах пациентов с очень высоким риском тяжелого течения или неблагоприятного исхода способствуют оптимизации лечения, а также грамотному распределению ресурсов, что имеет очень важное значение в новых экономических условиях. COVID-19 представляет собой респираторную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 [1]. Быстрая передача вируса от человека к человеку, отсутствие вакцинации, недостаточное количество знаний о болезни и методах ее лечения привели к пандемии новой коронавирусной инфекции, несмотря на все принимаемые меры. Заболевание продолжает распространяться по сей день, однако эффективные и точные биомаркеры, отвечающие за прогноз заболевания, отсутствуют, что усложняет маршрутизацию пациентов и рациональное лечение, особенно в случае тяжелого течения болезни. Развитие часто неконтролируемой и потенциально фатальной системной воспалительной реакции является одним из неблагоприятных вариантов развития болезни. Существенную роль в патогенезе этой реакции играет активация макрофагов и нейтрофилов в ответ на различные провоспалительные сигналы. Одним из многочисленных маркеров активации макрофагов служит хитотриозидаза (ХТЗ) [2, 3]. Мы решили изучить прогностическое значение повышения активности этого фермента в отношении течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

**Цель исследования** – оценить прогностическое значение определения активности ХТЗ у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции.

## Материалы и методы

Перспективное одноцентровое когортное наблюдательное исследование в университетской клинике проведено

в период с 01.11.2020 по 01.02.2021. Среди пациентов, которых госпитализировали в указанный промежуток времени, случайным образом отбирались больные, которым предлагалось участие в исследовании, что подтверждалось подписанием добровольного информированного согласия. Критерием включения являлась установка диагноза новой коронавирусной инфекции согласно действовавшим на тот момент национальным клиническим рекомендациям [4]. В исследование не включались пациенты, ранее проходившие лечение по поводу COVID-19 в других стационарах, а в дальнейшем из исследования были исключены больные, переведенные в другие стационары или преждевременно завершившие курс лечения. В день госпитализации всем включенным в исследование больным в дополнение к стандартному обследованию, которое включало в себя общий анализ крови (количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, гемоглобин, количество тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок – СРБ, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, ферритин, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время), определялась активность ХТЗ в плазме крови. Диагностика и лечение пациентов осуществлялись согласно действовавшим на тот момент временным методическим рекомендациям. Первичная конечная точка – смерть от любых причин в период госпитализации. Вторичная конечная точка – потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ)/неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) – СРАР-терапии (СРАР – Constant Positive Airway Pressure).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в Clinical Trial Registry под номером: NCT04752085 №22-21.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Statistica и SPSS. На первом этапе работы сравнивались данные для групп, достигших и не достигших конечных точек. Среди параметров, достоверно различавшихся между подгруппами, были отобраны потенциальные предикторы неблагоприятных исходов. С помощью

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19**

Характеристики (при поступлении)	Все (n=347)
Женский пол, абс. (%)	182 (52,45)
Возраст, лет	66,0 [56; 75]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,52 [25,6; 32,25]
День болезни	7 [5; 10]
NEWS, баллы	4,0 [2; 5]
Стадия КТ 3–4, абс. (%)	54 (15,56)
ГИБТ, абс. (%)	138 (39,77)
АГ, абс. (%)	224 (64,55)
Сахарный диабет, абс. (%)	60 (17,29)
Бронхиальная астма, абс. (%)	21 (6,05)
Онкологические заболевания, абс. (%)	21 (6,05)
ХИГМ, абс. (%)	16 (4,61)
ИБС, абс. (%)	40 (11,53)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 данные выражены в процентах или медиане [межквартильный размах]; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

ROC-анализа по максимально возможной площади под кривой (AUC) определялись оптимальные пороговые значения этих показателей. После этого вычисляли отношение шансов (ОШ) для достижения выбранных конечных точек. Предикторы достижения конечных точек, для которых 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 1, были включены в многомерную логистическую регрессию, по результатам которой выявлены независимые предикторы неблагоприятных исходов.

## Результаты

В исследование включены 347 пациентов, из которых во время госпитализации умерли 30 (8,6%), проведение ИВЛ/НИВЛ потребовалось 39 (11,2%) больным.

Основные характеристики пациентов при поступлении представлены в табл. 1. При анализе подгрупп по конеч-

ным точкам оказалось, что умершие пациенты были старше и чаще страдали ишемической болезнью сердца (ИБС) и головного мозга, при поступлении их состояние было тяжелее, отмечался больший объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). Пациенты, которым потребовалась ИВЛ/НИВЛ, также были старше, чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия – АГ, ИБС, хроническая ишемия головного мозга – ХИГМ) и другими заболеваниями, имели больше баллов при оценке тяжести состояния по шкале NEWS, больший объем поражения легких (табл. 2). После определения пороговых значений потенциальных лабораторных предикторов неблагоприятного течения COVID-19 рассчитаны ОШ для каждого из них и затем проведена многомерная логистическая регрессия. Результаты пошаговой логистической регрессии приведены в табл. 3.

По результатам пошаговой логистической регрессии оказалось, что риску перехода на ИВЛ/НИВЛ подвержены пациенты с уровнем NLR > 5,6 или ХТЗ > 151 нмоль/мл/ч, при этом риск смерти повышен у пациентов старше 65 лет, у которых NLR больше 7 или активность ХТЗ превышает 170 нмоль/мл/ч.

## Обсуждение

В настоящее время роль биомаркеров в определении прогноза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией до конца не изучена. Отсутствие эталонных стандартов в работе врачей приводит к нерациональному распределению больничных ресурсов, дезорганизации в оказании медицинской помощи, поэтому поиски эффективного раннего лабораторного биомаркера, отвечающего за прогноз заболевания, продолжают. Одним из направлений этого поиска является протеомный анализ. На первом этапе исследования Y. Kimura и соавт. [5] набрано 10 человек с тяжелым течением коронавирусной инфекции: 5 из них с благоприятным исходом, 5 с неблагоприятным (смерть,

**Таблица 2. Сравнительные характеристики групп: выжившие/умершие и переведенные/не переведенные на ИВЛ/НИВЛ**

Характеристики	Выжившие (n=317)	Умершие (n=30)	p	ИВЛ/НИВЛ не требуется (n=308)	ИВЛ/НИВЛ требуется (n=39)	p
Женский пол, абс. (%)	169 (53,3)	13 (43,3)	0,296	164 (53,2)	18 (46,2)	0,403
Возраст, лет	65 [55; 74]	80 [71,5; 83]	0,001	65,5 [55; 74]	73 [64; 81]	0,008
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7 [25,5; 32,25]	28,2 [26,25; 32,65]	0,719	28,5 [25,4; 32]	28,4 [26,6; 32,7]	0,5
День болезни на момент включения в исследование	7 [5,0; 10,0]	6,5 [4,25; 8]	0,169	7 [5; 10]	6 [4,5; 8]	0,004
NEWS, баллы	3 [2; 5]	6 [3; 7,25]	0,001	3 [2; 5]	6 [3; 7]	0,001
Стадия КТ 3–4, абс. (%)	43 (13,56)	11 (36,67)	0,001	43 (13,96)	14 (35,9)	0,001
NLR	4,99 [2,56; 8,1]	15,4 [9,14; 28,76]	0,001	5,64 [2,74; 8,86]	13,1 [8,03; 26,5]	0,001
ХТЗ	89 [40; 166]	185 [82; 393]	0,001	85 [38; 168]	175 [105; 294]	0,001
<i>Сопутствующие заболевания</i>						
АГ, абс. (%)	200 (63,09)	24 (80)	0,064	195 (63,31)	29 (74,36)	0,174
ИБС, абс. (%)	33 (10,41)	7 (23,3)	0,064	33 (10,71)	7 (17,95)	0,186
Сахарный диабет, абс. (%)	50 (15,77)	10 (33,3)	0,022	49 (15,91)	11 (28,21)	0,071
Бронхиальная астма, абс. (%)	18 (5,68)	3 (10)	0,41	16 (5,19)	5 (12,82)	0,072
Онкологические заболевания, абс. (%)	18 (5,68)	3 (10)	0,348	18 (5,84)	3 (7,69)	0,718
ХИГМ, %	11 (3,47)	5 (16,7)	0,008	12 (3,9)	4 (10,26)	0,092

**Таблица 3. Пошаговая логистическая регрессия**

Смерть за период госпитализации			Потребность в переходе на ИВЛ/НИВЛ		
Пороговые значения	ОШ	95% ДИ	Пороговые значения	ОШ	95% ДИ
ХТЗ > 170 нмоль/мл/ч	4,23	1,45–12,35	ХТЗ > 151 нмоль/мл/ч	3,17	1,31–7,67
NLR > 7	15,89	3,09–81,65	NLR > 5,6	11,22	2,37–53,1
Возраст > 65 лет	10,81	2,64–44,32	Возраст > 65 лет	2,33	0,91–5,97

экстракорпоральная мембранная оксигенация). Сыворотки крови этих пациентов и здоровых добровольцев подвергли протеомному анализу для выявления белков сыворотки, которые тесно связаны с прогнозом COVID-19. В результате оказалось, что высокочувствительными прогностическими маркерами могут служить CH13L1 (хитиназо-3-подобный белок-1) и IGFALS (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста).

CH13L1 принадлежит к семейству 18-гликозилгидролаз, состоящему из хитиназ и хитиназоподобных белков, но он не обладает хитинолитической активностью [6, 7]. Белки с хитиназной активностью являются эволюционно древними ферментами, ответственными за деградацию хитина [8]. ХТЗ идентифицирована как один из функционально активных ферментов, который экспрессируется у человека. Источником секреции данного фермента являются активированные макрофаги [9]. ХТЗ вовлечена в индукцию фиброза в мышечной модели интерстициального заболевания легких за счет активации фибробластов [10]. Подобные эффекты клинически наблюдались и при заболеваниях человека, характеризующихся нарушением ремоделирования тканей и аномальным заживлением, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, бронхиальная астма, при которых активность ХТЗ в плазме сильно коррелировала с прогрессированием заболевания и/или степенью фиброза тканей [11, 12]. Вопросы о развитии неконтролируемой клеточной пролиферации с накоплением фибробластов и миофибробластов, избыточного отложения коллагена и внеклеточного матрикса, приводящих к прогрессирующему фиброзу легких после заражения коронавирусом, остаются открытыми.

Уровень ХТЗ изучался в одноцентровом наблюдательном исследовании А. Skvortsov и соав. [13], где продемонстрировано, что уровень ХТЗ у пациентов с COVID-19 выше, чем в контрольной группе, и при этом отсутствовала связь между активностью фермента и тяжестью повреждения легких. ХТЗ – фермент, гетерогенный по физическим свойствам, который присутствует в различных тканях и жидкостях организма. Известно, что при наследственном дефиците ХТЗ все ее формы могут отсутствовать, а мутация в гене ХТЗ встречается с высокой частотой в разных этнических группах. Это может указывать на некоторое избирательное преимущество для носителей такой мутации, но в настоящее время нет никаких указаний на природу такого селективного фактора [14]. По нашим данным, у 22 (6,4%) пациентов уровень ХТЗ составил 0 нмоль/мл/ч, исходы у этих пациентов не были достоверно лучше. Мы продемонстрировали, что повышение уровня ХТЗ выше 170 нмоль/мл/ч сопровождается ухудшением выживаемости пациентов с коронавирусной инфекцией. Другим результатом нашего исследования явилось подтверждение прогностической ценности расчета NLR. Лимфопения является логически объяснимым патологическим процессом при воспалительной реакции, вызванной коронавирусной инфекцией [15]. Нами не найдено исследований, где изолированная оценка количества лимфоцитов является прогностически значимой в отношении неблагоприятных исходов болезни, что нельзя сказать о другом показателе – NLR.

В работе С. de Jager и соавт. [16] продемонстрировано преимущество NLR над СРБ в качестве прогностического маркера летальности у пациентов с внебольничной пневмонией, в то же время статистически значимой разницы в отношении количества лимфоцитов и СРБ между выжившими и умершими пациентами не было. В нашем проспективном исследовании продемонстрированы идентичные результаты у пациентов с COVID-19 в отношении СРБ и NLR.

В метаанализе С. Russel и соавт. [17], включающем 40 исследований с вовлечением 3320 человек, показано, что изменение соотношений клеток общего анализа крови, в отличие от оценки показателей по отдельности, во время инфекционных заболеваний более информативно для прогноза

пациентов, при этом наибольшее количество данных было связано с бактериемией и вирусом гриппа.

По данным метаанализа Х. Li и соавт. [18], имеется взаимосвязь между уровнем NLR и прогнозом пациентов: чем выше показатель, тем выше вероятность тяжелого течения заболевания и летальности.

В ретроспективном исследовании «случай-контроль» М. Eslamijouybari и соавт. [19], включающем 527 человек в каждой группе, оценивалось влияние NLR на исход коронавирусной инфекции. Согласно полученным данным NLR имеет высокую прогностическую ценность, однако нельзя не принимать во внимание тип исследования и его невысокий уровень доказательности.

В обширном исследовании А. Karimi и соавт. [20] рассмотрено 11 групп биомаркеров системного воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией. Согласно результатам несколько лабораторных показателей продемонстрировали большую эффективность в прогнозировании исходов, чем NLR, но авторы вносят поправку, что существует ограниченное количество исследований, сравнивающих NLR с этими показателями, и не исключают тот факт, что NLR является наиболее надежным из рассмотренных. Отношение СРБ к альбумину (CAR) использовалось в качестве предиктора тяжелого течения COVID-19 и продемонстрировало более высокую прогностическую ценность для CAR, чем для NLR. Нельзя не отметить, что в реальной клинической практике необходимо учитывать доступность того или иного маркера. NLR возможно определить у подавляющего числа пациентов, для этого достаточно анализа крови, выполненного на большинстве гематологических анализаторов. Для расчета CAR необходимо еще 2 дополнительных параметра. По нашим данным NLR было возможно рассчитать у всех пациентов, а CAR – только у незначительного их числа, так как определение уровня CAR не является рутинным на момент госпитализации. Разумеется, в отношении ХТЗ это тоже справедливо. Прогностические модели для такого полиморфного заболевания, как COVID-19, должны включать в себя очень большое количество факторов, полученные данные позволяют предполагать, что включение в их число NLR и ХТЗ может повысить точность такого прогнозирования.

Наше исследование было проспективным, в отличие от большинства исследований, посвященных проблеме прогнозирования течения COVID-19, что имеет большое значение в отношении изучения прогноза, но оно имеет ряд существенных ограничений, связанных с объективными сложностями получения полной и корректной информации о пациентах в условиях реальной клинической практики в период пандемии. В первую очередь, не все анамнестические сведения о сопутствующих заболеваниях имеют объективное подтверждение. Поэтому, хотя среди наших пациентов, достигших конечных точек, чаще встречались больные с ИБС и ХИГМ, мы не учитывали это при построении прогностических моделей. Несмотря на достаточный объем выборки, сведения о других известных потенциальных лабораторных прогностических маркерах имелись не у всех пациентов, что не позволило включать их в многофакторный анализ. Другим ограничением является сложность учета проводимой терапии, хотя при этом все пациенты велись согласно действовавшим на тот момент временным методическим рекомендациям, более 95% получали антикоагулянты и глюкокортикостероиды, использование геноинженерной биологической терапии не было стандартизировано настолько, чтобы можно было исключить ее влияние на полученные нами результаты. Все же полученные нами результаты довольно обнадеживающие и позволяют планировать дальнейшие исследования в этом направлении.

## Заключение

По нашим данным, среди лабораторных маркеров определение уровней NLR и ХТЗ является важным прогности-

ческим инструментом для пациентов с COVID-19 в отношении течения заболевания в период госпитализации. У пациентов с изначально повышенными значениями этих показателей (более 5,6 и 151 нмоль/мл/ч соответственно) возможно прогнозировать тяжелое течение 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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №22-21, NCT04752085. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), №22-21, NCT04752085. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**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.

## Литература/References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Версия 12 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii 2019-nCoV. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021. Versiia 12 (in Russian)].
2. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Investigat.* 1994;93(3):1288-92. DOI:10.1172/JCI117084
3. Malaguamera L, Di Rosa M, Zambito AM, et al. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2006;55(9):1313-20. DOI:10.1136/gut.2005.075697
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Версия 9 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii 2019-nCoV. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2020. Versiia 9 (in Russian)].
5. Kimura Y, Nakai Y, Shin J, et al. Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach. *Nature.* 2021;11:20638. DOI:10.1038/s41598-021-98253-9
6. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, et al. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J Biol Chem.* 2003;278(39):37753-60. DOI:10.1074/jbc.M303137200
7. Hakala BE, White C, Recklies AD, et al. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem.* 1993;268(34):25803-10.
8. Kzyshkowska J, Gratchev A, Goerdts S, et al. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark Insights.* 2007;2:128-46.
9. Gooday GW. Aggressive and defensive roles for chitinases. *Exs.* 1999;87:157-69. DOI:10.1007/978-3-0348-8757-1\_11
10. Elmonem MA, van den Heuvel LP, Levchenko EN, et al. Immunomodulatory Effects of Chitotriosidase Enzyme. *Enzyme Res.* 2016;2016:2682680. DOI:10.1155/2016/2682680
11. James AJ, Reinius LE, Verhoek M, et al. The chitinase proteins YKL-40 and chitotriosidase are increased in both asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;193(2). DOI:10.1164/rccm.201504-0760OC
12. Di Rosa M, Mangano K, De Gregorio C, et al. Association of chitotriosidase genotype with the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2013;43(3):267-75. DOI:10.1111/j.1872-034X.2012.01063.x
13. Skvortsov A, Balakhonov A, Panferov A, et al. Chitotriosidase Activity in Lung Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(9):A1288.
14. Renkema GH, Boot RG, Strijland A, et al. Synthesis, sorting, and processing into distinct isoforms of human macrophage chitotriosidase. *Euro J Biochem.* 1997;244(2):279-85. DOI:10.1111/j.1432-1033.1997.00279.x
15. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. DOI:10.3389/fimmu.2020.00827
16. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2012;7:e46561.
17. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The Utility of Peripheral Blood Leucocyte Ratios as Biomarkers in Infectious Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect.* 2019;78(5):339-48. DOI:10.1016/j.jinf.2019.02.006
18. Li X, Liu C, Mao Z, et al. Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care.* 2020;24(1):e647. DOI:10.1186/s13054-020-03374-8
19. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte and Platelet-To-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship With Disease Prognosis. *Caspian J Intern Med.* 2020;11(Suppl. 1):531-5. DOI:10.22088/cjim.11.0.531
20. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel systemic inflammation markers to predict COVID-19 prognosis. *Front Immunol.* 2021;12:741061. DOI:10.3389/fimmu.2021.741061

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай пациентки с аномалией развития внутреннего уха и рефрактерной стимуляцией лицевого нерва после перенесенной коронавирусной инфекции и менингита

В.Е. Кузовков<sup>✉1</sup>, С.В. Левин<sup>1,2</sup>, А.С. Лиленко<sup>1</sup>, С.Б. Сугарова<sup>1</sup>, В.А. Танасчишина<sup>1</sup>, Ю.С. Корнева<sup>1</sup>

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

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

## Аннотация

**Введение.** Благодаря развитию технологий и разработке новых хирургических подходов к проведению кохлеарной имплантации (КИ) стало возможным ее проведение пациентам с аномалиями развития внутреннего уха. Опыт проведения данного вида реабилитации насчитывает более 15 лет в отечественной практике и более 20 лет в мировой. К сожалению, пандемия COVID-19 добавила не только еще одну причину глухоты, но и этиологический фактор осложнений, в том числе связанных с периферической иннервацией лицевого нерва и риском возникновения асептического менингита. Клинический случай сочетания всех этиологических факторов стимуляции лицевого нерва (СЛН) ранее не описан в научной литературе.

**Цель.** Описание клинического случая СЛН у пользователя КИ с аномалией развития внутреннего уха и перенесенной коронавирусной инфекцией, осложнившейся менингитом.

**Материалы и методы.** В ФГБУ СПб НИИ ЛОР пациентке 4 лет с аномалией развития внутреннего уха (неполное разделение улитки II) в 2017 г. выполнена КИ на правом ухе. В мае 2022 г. девочка поступила в инфекционное отделение лечебно-профилактического учреждения с диагнозом: коронавирусная инфекция (подтвержденная), тяжелое течение; осложнение: менингоэнцефалит гнойный. После выздоровления у пациентки осталось подергивание мимической мускулатуры при использовании речевого процессора кохлеарного импланта. С целью коррекции возникшего неслухового ощущения ребенок направлен в ФГБУ СПб НИИ ЛОР на повторную реабилитацию в июне 2022 г. В ходе неоднократных настроек удалось улучшить реакции на звуки. Улучшилось различие фонем. На фоне измененных настроек была зарегистрирована положительная динамика. Средние пороги слуха с использованием 3-фазной стимуляции составили 42,5 дБ. Однако окончательно устранить реакции со стороны лицевого нерва не удалось, а вынужденные настройки речевого процессора не позволили пациентке достичь достаточной разборчивости речи.

**Заключение.** Перенесенный менингит после КИ может вызвать увеличение проницаемости тканей внутреннего уха для электрического тока и, как следствие, развитие побочной стимуляции лицевого нерва. Современные технологии позволяют реабилитировать таких пациентов, в том числе с аномалиями развития внутреннего уха. Для повышения эффективности реабилитации используются специальные стратегии кодирования с применением 3-фазной стимуляции.

**Ключевые слова:** кохлеарная имплантация, стимуляция лицевого нерва, аномалия внутреннего уха, COVID-19, менингит

**Для цитирования:** Кузовков В.Е., Левин С.В., Лиленко А.С., Сугарова С.Б., Танасчишина В.А., Корнева Ю.С. Клинический случай пациентки с аномалией развития внутреннего уха и рефрактерной стимуляцией лицевого нерва после перенесенной коронавирусной инфекции и менингита. *Consilium Medicum.* 2023;25(3):168–172. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202106

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Введение

На сегодняшний день кохлеарная имплантация (КИ) является общепризнанным в мировой практике методом реабилитации лиц с глухотой, позволяющим не только по-

высить качество жизни пациента, но и интегрировать его в среду слышащих.

Благодаря развитию технологий и разработке новых хирургических подходов к КИ стало возможным ее проведе-

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉ Кузовков Владислав Евгеньевич** – д-р мед. наук, зам. дир. по инновационной деятельности ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: v\_kuzovkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2581-4006

**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

**Лиленко Андрей Сергеевич** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: aslilenko@gmail.com

**Сугарова Серафима Борисовна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: sima.sugarova@gmail.com

**Танасчишина Виктория Андреевна** – аспирант отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: tanasic95@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6345-020X

**Корнева Юлия Сергеевна** – клин. ординатор 2-го года обучения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: korn\_jul@mail.com; ORCID: 0000-0002-8616-8044

**✉ Vladislav E. Kuzovkov** – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: v\_kuzovkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2581-4006

**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

**Andrei S. Lilenko** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: aslilenko@gmail.com

**Serafima B. Sugarova** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: sima.sugarova@gmail.com

**Viktoriia A. Tanaschishina** – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: tanasic95@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6345-020X

**Iulia S. Korneva** – Clinical Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: korn\_jul@mail.com; ORCID: 0000-0002-8616-8044

# A clinical case of a patient with an anomaly in the development of the inner ear and refractory stimulation of the facial nerve after a coronavirus infection and meningitis

Vladislav E. Kuzovkov<sup>✉1</sup>, Sergey V. Levin<sup>1,2</sup>, Andrei S. Lilenko<sup>1</sup>, Serafima B. Sugarova<sup>1</sup>, Viktoriia A. Tanaschishina<sup>1</sup>, Iulia S. Korneva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** Thanks to the development of technology and new surgical approaches, it has become possible to perform cochlear implantation (CI) in patients with malformations of the inner ear. The experience of this type of rehabilitation has more than 15 years in Russian practice and more than 20 years in the world. Unfortunately, the COVID-19 pandemic has added not only one more cause of deafness, but also etiological factor of the complications. The purpose of this paper is to describe a clinical case of facial nerve stimulation (FNS) in a CI user with an inner ear malformation and a coronavirus infection complicated by meningitis. A clinical case demonstrating a combination of all these etiological factors of FNS has not been previously described in the scientific literature.

**Aim.** To describe a clinical case of FNS in a CI user with an inner ear malformation and a coronavirus infection complicated by meningitis.

**Materials and methods.** In 2017 4 years old patient underwent cochlear implantation on her right ear in Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. In May 2022 the patient was admitted to the infectious diseases department of the medical institution with the diagnosis: coronavirus infection (confirmed), severe course; complication: purulent meningoencephalitis. After recovery, the patient complained of facial muscles twitching when using the speech processor of the cochlear implant. In order to correct the non-hearing sensation, the patient was sent to the Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech for rehabilitation in June 2022. During repeated fitting, it was possible to improve the reactions to sounds. Phoneme discrimination has improved. Positive dynamics was registered against the background of the changed settings. The average hearing thresholds using 3-phase stimulation were 42.5 dB. However, it was not possible to completely eliminate the FNS, and the compulsory settings of the speech processor did not allow the patient to achieve sufficient speech intelligibility.

**Conclusion.** Meningitis after CI can cause an increase in the transmittance of the inner ear tissues to electric current and, as a consequence, the development of the FNS. Modern technologies make it possible to rehabilitate such patients, including those with abnormalities of the inner ear. To increase the efficacy of rehabilitation, special coding strategies are used including the 3-phase stimulation.

**Keywords:** cochlear implantation, facial nerve stimulation, inner ear malformation, COVID-19, meningitis

**For citation:** Kuzovkov VE, Levin SV, Lilenko AS, Sugarova SB, Tanaschishina VA, Korneva IuS. A clinical case of a patient with an anomaly in the development of the inner ear and refractory stimulation of the facial nerve after a coronavirus infection and meningitis. *Consilium Medicum.* 2023;25(3):168–172. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202106

ние пациентам с аномалиями развития внутреннего уха. Опыт данного вида реабилитации насчитывает более 15 лет в отечественной практике и более 20 лет в мировой [1, 2].

Однако из-за анатомических особенностей и измененной синтопии лицевого нерва и улитки КИ может сопровождаться рядом трудностей как во время проведения операции, так и во время реабилитации ввиду возникновения неслуховых ощущений.

Стимуляция лицевого нерва (СЛН) является распространенным осложнением после КИ, которое представляет собой вариант неслухового ощущения с диапазоном выраженности от осознания движения мимических мышц на стороне операции до сильного спазма. Причиной данного феномена является побочное воздействие генерируемого кохлеарным имплантом электрического тока во время подключения и эксплуатации речевого процессора. Особенность данного осложнения заключается в непредсказуемости возникновения, поскольку дебют неслухового ощущения может быть как немедленным, так и отсроченным (до 10 лет) [3].

Диапазон частоты встречаемости данного осложнения по данным мировой литературы крайне широк, от 1 до 14,9%, а в более узконаправленном по нозологии (в частности, при кохлеарной форме отосклероза) исследовании сообщалось, что СЛН после КИ достигает 38% [4].

За время наблюдений выдвинуто несколько теорий этиологии СЛН после КИ. Самыми распространенными гипотезами являются: снижение сопротивляемости костной ткани к электрическим раздражителям (при аномалиях улитки, отосклерозе, отосифиллизе); низкая сопротивляемость костной ткани у основания модиолуса и необходимость высоких уровней стимуляции кохлеарного импланта (при гипоплазии слуховых нервов, после менингита, пере-

лома височной кости, длительном периоде потери слуха, плохо функционирующих электродах) [2].

Близость лабиринтного сегмента лицевого нерва к восходящему сегменту базального завитка улитки приводит к повышенному риску СЛН, что подтверждается тем фактом, что электроды средней части электродной решетки, ближайшие к лабиринтному сегменту, с наибольшей вероятностью бывают задействованы в СЛН. Было даже выдвинуто предположение, что костное разделение между лицевым нервом и тимпанальной лестницей может разрушаться под давлением электрода, что явилось объяснением признанного феномена пареза лицевого нерва с отсроченным началом. Результаты интраоперационных находок и исследования на животных также показывают низкую сопротивляемость костной ткани в области основания модиолуса, что может приводить к утечке тока из тимпанальной лестницы улитки [3].

Наконец, доказано, что повышенная проводимость в «мягкой», ремоделированной кости при раннем отосклерозе увеличивает частоту СЛН, и предложено использовать препараты фтора, чтобы вызвать «созревание» отосклероза и уменьшить выраженность данного осложнения [5].

В ретроспективном когортном исследовании Y. Rah и соавт. основной целью была оценка корреляции между толщиной костной капсулы улитки и риском возникновения СЛН после КИ. С помощью полученных данных произведена попытка установить основные механизмы и спрогнозировать риск развития данного осложнения на дооперационном этапе. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что тонкая костная капсула улитки может быть причиной СЛН после КИ. При этом толщина костной капсулы могла быть несимметричной, что требовало более тщательного отбора стороны для проведения КИ [6].

I. Aljazeera и соавт. провели ретроспективный обзор 1700 предоперационных компьютерных томографий (КТ) височных костей пациентов, которым впоследствии проведена КИ в период с января 2010 по январь 2020 г. Авторы сравнили толщину и плотность кости, разделяющей нижний сегмент базального завитка улитки и лабиринтный сегмент канала лицевого нерва у пациентов со СЛН после КИ и у пользователей кохлеарных имплантов без данного осложнения. Измерена толщина в аксиальной и коронарной плоскостях, а также плотность кости, разделяющей базальный завиток улитки и лабиринтный участок канала лицевого нерва. На основе полученных данных сделан вывод, что у пациентов с СЛН выявлены значительно меньшие расстояния между базальным завитком улитки и лабиринтным сегментом канала лицевого нерва и плотность костной ткани в этой области [7].

V. Papsin обнаружил, что у большинства – 80% (8 из 10) – пациентов с аномалиями развития улитки отмечена индуцируемая СЛН. Наличие аномалий улитки является фактором риска аберрантной СЛН, препятствующим программированию оптимальных уровней стимуляции речевого процессора по сравнению с детьми с нормальной улиткой [8].

H. Kempf и соавт. обнаружили, что у большинства детей со СЛН основной причиной потери слуха был менингит [9].

В нескольких исследованиях высказано предположение, что пониженное сопротивление или повышенная проводимость капсулы лабиринта являются наиболее вероятными причинами СЛН, поскольку создают возможные пути для утечки тока из улитки в другие близлежащие структуры [7, 10, 11].

К сожалению, пандемия COVID-19 добавила не только еще одну причину глухоты, но и этиологический фактор осложнений, в том числе связанных с периферической иннервацией лицевого нерва и риском возникновения асептического менингита [12–15]. Однако клинический случай сочетания всех этиологических факторов ранее не был описан в научной литературе.

**Целью** данной работы является описание клинического случая СЛН у пользователя КИ с аномалией развития внутреннего уха и перенесенной коронавирусной инфекцией, осложнившейся менингитом.

## Материалы и методы

В ФГБУ СПб НИИ ЛОР в 2017 г. обратились родители пациентки Д. 4 лет с жалобами на отсутствие реакции на звуки у ребенка и задержку речевого развития. В ходе обследований выставлен диагноз: двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость IV степени врожденной этиологии, вторичное расстройство рецептивной и экспрессивной речи. Резидуальная энцефалопатия. Гипохромная анемия смешанной этиологии легкой степени тяжести. Хроническая цитомегаловирусная инфекция латентного течения. Хроническая вирусная Эпштейна–Барр инфекция латентного течения.

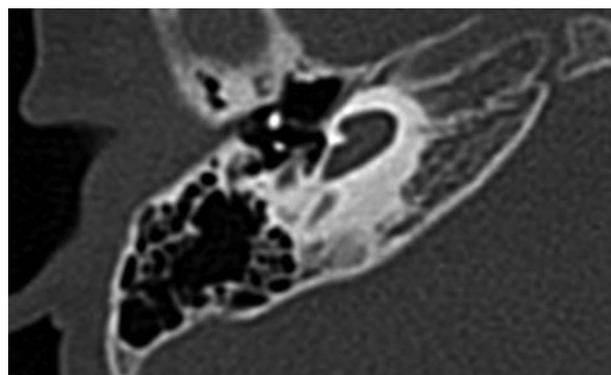
По заключению детского психолога: познавательные способности ребенка в пределах нормы, интеллект сохранен.

На момент отбора кандидата к КИ ребенок был слухопротезирован сверхмощными аппаратами с двух сторон без эффекта.

На КТ височных костей выявлена двусторонняя аномалия развития внутреннего уха в виде неполного разделения улитки II типа (IP 2, аномалия Мондини) справа и аплазия улитки слева (рис. 1). Ввиду невозможности проведения КИ на левом ухе пациентке предложено оперативное вмешательство на правом ухе.

После обследования ребенку проведена КИ на правом ухе классическим доступом через антростагмодотомию и заднюю тимпанотомию с введением активного электрода в спиральный канал через заранее вскрытую мембрану окна

**Рис. 1. КТ-картина правой височной кости пациентки перед операцией.**



улитки. Интраоперационной ликвореи в ходе хирургического вмешательства не наблюдалось. Для операции использован специальный укороченный электрод, имеющий рабочую длину активного электрода 24 мм, разработанный для пациентов с аномалиями развития внутреннего уха. Несмотря на неизмененную анатомию среднего уха, акустические рефлексы не получены. Однако при проведении телеметрии нервного ответа реакции получены на 8 электродах из 12.

Послеоперационная трансорбитальная рентгенография подтвердила правильное положение электрода в спиральном канале улитки в классической форме окружности.

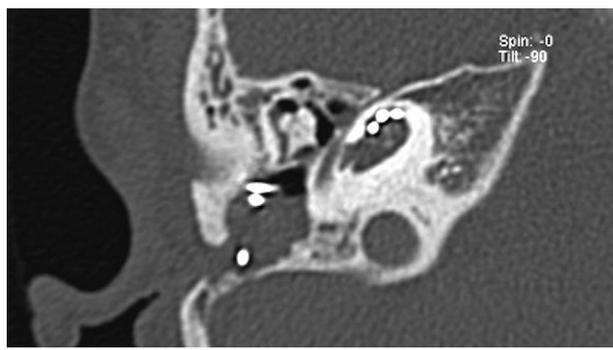
При контрольном аудиологическом обследовании через год с момента операции у пациентки обнаружены реакции в свободном звуковом поле на звуки интенсивностью 30–40 дБ в диапазоне частот от 250 до 4000 Гц. Речь пациентки представляла преимущественно односложные и двусложные слова.

С 2017 по 2022 г. девочка стабильно проходила курсы повторной реабилитации согласно рекомендациям.

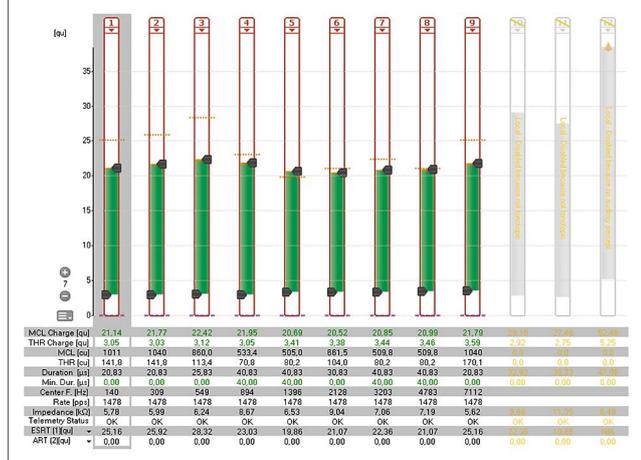
В мае 2022 г. пациентка поступила в инфекционное отделение лечебно-профилактического учреждения с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, многократную рвоту, головокружение. На фоне нарастающих симптомов впервые выявлено подергивание правого глаза и уголков рта справа, которое купировалось снятием речевого процессора кохлеарного импланта. В ходе обследований, включавших в себя тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) на новую коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, КТ головного мозга, выставлен диагноз. Основной: коронавирусная инфекция (подтвержденная), тяжелое течение; осложнение: менингоэнцефалит гнойный; сопутствующее: двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость IV степени, вторичное расстройство рецептивной и экспрессивной речи; резидуальная энцефалопатия; гипохромная анемия смешанной этиологии, средней степени тяжести; хроническая цитомегаловирусная инфекция, фаза обострения (ПЦР+), хроническая вирусная Эпштейна–Барр инфекция, латентная фаза; дисплазия соединительной ткани – дополнительная хорда левого желудочка; постковидный синдром; лабильная артериальная гипертензия, дисметаболическая нефропатия. Пациентке неоднократно проведен бактериологический посев спинномозговой жидкости на микрофлору – ни в одном случае не получено роста флоры. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная неврологическая и клинико-лабораторная динамика. Пациентка выписана на долечивание в амбулаторных условиях.

После перенесенной коронавирусной инфекции тяжелой степени с менингоэнцефалитом у ребенка осталось подергивание мимической мускулатуры при использовании речевого процессора кохлеарного импланта.

**Рис. 2. КТ-картина состояния после КИ на правом ухе пациентки.**



**Рис. 3. Карта настройки пациента после перенесенного менингита.**



С целью коррекции возникшего неслухового ощущения девочка направлена в ФГБУ СПб НИИ ЛОР на повторную реабилитацию в июне 2022 г. Во время госпитализации проведена телеметрия кохлеарного импланта, подтверждена работоспособность всех электродов. Среднее значение сопротивления составило 8,11 кОм (минимальное значение – 6,42, максимальное – 10,3), что соответствует нормальным значениям импеданса.

**Результаты**

В первые сутки госпитализации ввиду выраженного дискомфорта были пробно отключены 2 электрода. Записаны прогрессивные карты настройки, в связи с аномалией улитки использована стратегия кодирования CIS. Максимальные комфортные уровни выставлены по субъективным реакциям пациента, с учетом СЛН. При осмотре ребенка сурдопедагогом выявлено отсутствие реакции на практически весь диапазон звуков, кроме громких (дискомфорт, связанный с подергиванием мимической мускулатуры лица).

В процессе реабилитации постепенно проводилось изменение параметров стимуляции кохлеарного импланта. В результате у девочки СЛН проявлялась на всех диапазонах частот, кроме высоких. В дальнейшем принято решение использовать стратегию кодирования с применением 3-фазной стимуляции. Получен положительный результат. Получилось улучшить реакции ребенка за звуки. Средние пороги слуха с использованием 3-фазной стимуляции составили 45 дБ. Средние максимальные комфортные уровни громкости составили 21,49 qu (20,6–22,4 qu).

С целью дальнейшей настройки кохлеарного импланта выполнена контрольная КТ височных костей (рис. 2). Результат исследования не показал дополнительных из-

менений со стороны среднего и внутреннего уха за исключением незначительного остаточного затенения в антростаoidalной и барабанной полости справа, которое, вероятнее всего, соответствовало послеоперационным изменениям. Средняя плотность костной стенки в области границы лабиринтного отдела лицевого нерва и восходящего сегмента базального завитка улитки составила 1537 HU, среднее расстояние от просвета спирального канала улитки до канала лицевого нерва было равно 1,9 мм.

Пациентка приглашена повторно в сентябре 2022 г. с целью замены речевого процессора и применения новых настроек речевого процессора. Выполнена коррекция настройки речевого процессора. Отключен третий электрод (рис. 3).

Удалось улучшить реакции на звуки и различение фонем. На фоне измененных настроек зарегистрирована положительная динамика. Средние пороги слуха с использованием 3-фазной стимуляции составили 42,5 дБ. Однако окончательно устранить реакции со стороны лицевого нерва не удалось, а вынужденные настройки речевого процессора не позволили девочке достичь достаточной разборчивости речи.

**Обсуждение**

Интерес данного клинического наблюдения заключается в чрезвычайно редком сочетании трех этиологических факторов риска развития СЛН (аномалии развития внутреннего уха, коронавирусной инфекции и менингита) у одного пользователя системы КИ, ранее такие случаи не описаны в мировой литературе.

Безусловно, СЛН у пациентов с аномалией развития внутреннего уха чаще всего связана с дефектом дна внутреннего слухового прохода, однако в описанном клиническом случае проведения КИ у пациентки с неполным разделением улитки II типа не зарегистрировано эпизодов данного осложнения до перенесенного спустя 5 лет менингита на фоне коронавирусной инфекции, что свидетельствует о том, что изменения электропроводимости костной капсулы лабиринта могут возникать без отклонения показателей толщины и плотности костной ткани, разграничивающей спиральный канал улитки и лицевой нерв.

Перенесенный менингит после КИ может вызвать увеличение проницаемости тканей внутреннего уха для электрического тока и, как следствие, развитие побочной СЛН [16].

Современные технологии позволяют реабилитировать пациентов с СЛН, в том числе с аномалиями развития внутреннего уха [1]. СЛН у пациентов на фоне эксплуатации речевого процессора КИ может корректироваться путем изменения порогов, пробным отключением стимулирующих лицевой нерв электродов [11, 17]. Для повышения эффективности реабилитации используются специальные стратегии кодирования с применением 3-фазной стимуляции.

В данном клиническом наблюдении удалось добиться положительной динамики в распознавании звуков, однако из-за сохранения реакции со стороны лицевого нерва не получилось достичь достаточной разборчивости речи. Эффективность реабилитации была снижена по сравнению с периодом до перенесенного заболевания.

Описанный феномен подтверждает актуальность разработки новых методов профилактики и коррекции СЛН.

**Заключение**

Таким образом, СЛН у пациентов с аномалией развития внутреннего уха может возникнуть в том числе и из-за возможного изменения электропроводимости костной ткани лабиринтной капсулы.

Изменения настроек речевого процессора кохлеарного импланта являются первоочередным методом коррекции данного состояния.

Специальные стратегии кодирования с применением 3-фазной стимуляции также показывают довольно высокую эффективность в устранении неслуховых ощущений.

В случае отсутствия эффективности при применении настроек речевого процессора на сегодняшнем этапе отсутствуют щадящие методы устранения СЛН.

Наличие свежего перенесенного менингита в анамнезе у пользователя кохлеарного импланта требует более тщательного внимания не только на предоперационном этапе, но и на этапе реабилитации.

**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.** The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

## Литература/References

1. Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Левин С.В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация. *Российская оториноларингология*. 2009;2:102-7 [Kuzovkov VE, Yanov IuK, Levin SV. Anomalii razvitiia vnutrennego ukha i kokhlearnaia implantatsiia. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2009;2:102-7 (in Russian)].
2. Тунян Н.Т., Кузовков В.Е., Бычкова Е.В., и др. Диагностические, хирургические и анестезиологические аспекты кохлеарной имплантации. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2014;20(3):89-94 [Tunian NT, Kuzovkov VE, Bychkova EV, et al. Diagnosticheskie, khirurgicheskie i anesteziologicheskie aspekty kokhlearnoi implantatsii. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2014;20(3):89-94 (in Russian)].
3. Berrettini S, Vito de A, Bruschini L, et al. Facial nerve stimulation after cochlear implantation: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31(1):11-6.
4. Bigelow DC, Kay DJ, Rafter KO. Facial nerve stimulation from cochlear implants. *Am J Otol*. 1998;9:163-9.
5. Weber BP, Lenarz T, Battmer D. Otosclerosis and facial nerve stimulation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;166:445-7.
6. Rah YC, Yoon YS, Chang MY, et al. Facial nerve stimulation in the narrow bony cochlear nerve canal after cochlear implantation. *Laryngoscope*. 2016;126(6):1433-9.
7. Aljazeera IA, Khurayzi T, Al-Amro M, et al. Evaluation of computed tomography parameters in patients with facial nerve stimulation post-cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(10):3789-94.
8. Papsin BC. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. *Laryngoscope*. 2005;115(1 Pt. 2 Suppl. 106):1-26.
9. Kempf HG, Johann K, Lenarz T. Complications in pediatric cochlear implant surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1999;256:128-32. DOI:10.1007/s004050050124
10. Cushing SL, Papsin BC, Gordon KA. Incidence and characteristics of facial nerve stimulation in children with cochlear implants. *Laryngoscope*. 2006;116:1787-91.
11. Ahn JH, Oh SH, Chung JW, Lee KS. Facial nerve stimulation after cochlear implantation according to types of Nucleus 24-channel electrode arrays. *Acta Oto-laryngologica*. 2009;129(6):588-91.
12. Lima MA, Silva MTT, Soares CN, et al. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol*. 2020;26(6):941-4.
13. Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, et al. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav*. 2021;11(1):e01939.
14. Egilmez OK, Gündoğan ME, Yılmaz MS, Güven M. Can COVID-19 Cause Peripheral Facial Nerve Palsy? *SN Compr Clin Med*. 2021;3(8):1707-13.
15. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(1):3-19.
16. Kelsall DC, Shallop JK, Brammeier TG, Prenger EC. Facial nerve stimulation after nucleus 22-channel cochlear implantation. *Am J Otol*. 1997;18:336-41.
17. Кузовков В.Е., Лиленко А.С., Сугарова С.Б., и др. Факторы риска стимуляции лицевого нерва у пользователей кохлеарных имплантов: наш опыт. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):116-21 [Kuzovkov VE, Lilenko AS, Sugarova SB, et al. Faktory riska stimulatsii litseвого нерва u polzovatelei kokhlearnykh implantov: nash opyt. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2022;21(5):116-21 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023

# Опыт применения иммуномодулятора Галавит в профилактике частых эпизодов острой респираторной вирусной инфекции после перенесенного COVID-19

А.Г. Росаткевич✉

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;

ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Многие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в том числе в легкой и среднетяжелой форме, отмечают частые случаи заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и другими заболеваниями ЛОР-органов в первые 6 мес после выздоровления. Известной проблемой заболевания COVID-19 является развитие иммунных нарушений, связанных с негативным воздействием вируса на иммунную систему, что сопровождается различными последствиями, описанными как постковидный синдром. Одним из проявлений постковидного синдрома является снижение резистентности к инфекциям вследствие иммунодефицитного состояния. В частности, описаны случаи обострения заболеваний со стороны ЛОР-органов бактериальной и вирусной этиологии, частые ОРВИ, обострение герпес-вирусной инфекции. Причем процесс носит длительный, волнообразный, часто рецидивирующий характер, что существенно снижает физическую активность и качество жизни пациентов. Симптомы ОРВИ дополняют симптомокомплекс постковидного синдрома, что негативно сказывается на общем состоянии пациентов. Прервать порочный круг рецидивирующих эпизодов ОРВИ позволяет применение иммунокоррекции для восстановления сниженного иммунитета после перенесенной инфекции COVID-19. Иммуномодулирующий препарат Галавит® имеет патогенетическую основу для применения в постковидном периоде для восстановления нарушений иммунной системы и показал свою эффективность в профилактике частых рецидивирующих ОРВИ и герпес-вирусной инфекции у пациентов в постковидном периоде. В статье показан опыт применения препарата Галавит® у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и отметивших после выздоровления частые эпизоды острых инфекций с поражением респираторного тракта.

**Ключевые слова:** постковидный синдром, острая респираторная вирусная инфекция, иммунокоррекция, Галавит, аминодигидрофталазин-дион натрия

**Для цитирования:** Росаткевич А.Г. Опыт применения иммуномодулятора Галавит в профилактике частых эпизодов острой респираторной вирусной инфекции после перенесенного COVID-19. Consilium Medicum. 2023;25(3):173–178. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202173

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

## Immunomodulating agent Galavit for the prevention of frequent acute respiratory viral infections after COVID-19: A review

Aleksandra G. Rosatkevich✉

Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;  
Infectious Clinical Hospital №1, Moscow, Russia

## Abstract

Many convalescents of the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus, including mild and moderate severity, have frequent acute respiratory viral infections (ARVI) and other diseases of the ENT organs during the first 6 months after recovery. A well-known problem of COVID-19 is immune disorders due to the negative impact of the virus on the immune system, which is associated with various consequences described as a post-COVID syndrome. One of the manifestations of post-COVID syndrome is a decrease in infection resistance due to the immunodeficiency state. In particular, exacerbations of bacterial and viral ENT diseases, frequent ARVI, and exacerbation of herpes virus infection were reported. Moreover, the infections tend to be prolonged, cyclic, and often recurrent, significantly reducing patients' physical activity and quality of life. ARVI symptoms, accompanying the post-COVID syndrome, negatively affect the general condition of patients. Immunocorrection can interrupt the vicious circle of recurrent ARVI and restore impaired immunity after COVID-19. The immunomodulatory drug Galavit® has a pathogenetic basis for use in the post-COVID period to restore the immune system. It was shown effective in preventing frequent recurrent ARVI and herpes virus infection in patients in the post-COVID period. The article shows the experience of using Galavit® in coronavirus infection convalescents with frequent episodes of acute respiratory infections.

**Keywords:** post-COVID syndrome, acute respiratory viral infection, immunocorrection, Galavit, aminodihydrophthalazinedione sodium

**For citation:** Rosatkevich AG. Immunomodulating agent Galavit for the prevention of frequent acute respiratory viral infections after COVID-19: A review. Consilium Medicum. 2023;25(3):173–178. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202173

## Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19) заразила более 300 млн человек и привела к смерти более 6 млн [1]. Естественное течение COVID-19 и долгосрочные последствия с неблагоприятными исходами

для здоровья и влиянием на качество жизни до конца не изучены. Многие пациенты, перенесшие COVID-19, восстанавливают свое исходное состояние здоровья, но некоторая часть выживших после COVID-19 имеют стойкие симптомы, представляющие проблему для пациентов и врачей.

## Информация об авторе / Information about the author

✉ Росаткевич Александра Георгиевна – мл. науч. сотр. лаб. этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»; врач-инфекционист ГБУЗ «ИКБ №1». E-mail: rosatkevich@me.com

✉ Aleksandra G. Rosatkevich – Res. Assist., Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Infectious Clinical Hospital №1. E-mail: rosatkevich@me.com

Уже в конце августа 2020 г. впервые появились публикации о продолжающихся симптомах недомогания и плохого самочувствия у переболевших пациентов, что получило название long-covid, а в последующем – постковидный синдром. Стало появляться все больше публикаций, систематизирующих распространенность, факторы риска и характеристику наиболее часто встречающихся симптомов постковидного синдрома, которые могут возникать волнообразно или на постоянной основе. Чаще всего врачи и пациенты отмечают повышенную утомляемость, проблемы с дыхательной и сердечно-сосудистой системой, неврологические, в том числе когнитивные расстройства, боль в суставах и выпадение волос, которые могли беспокоить на протяжении нескольких месяцев и более.

В 2021 г. Европейское респираторное общество (ERS) совместно с Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE) и Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP) выпустили руководство по ведению пациентов с постковидным синдромом [2]. В этом руководстве сформулировано определение постковидного синдрома как «признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, характерной для COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом». Исходя из временных интервалов после постановки диагноза выделены следующие периоды:

- острый COVID-19 – 4 нед после постановки диагноза;
- длительный COVID-19 – период после острого COVID-19;
- постковидный синдром – более 12 нед после постановки диагноза [2].

Вероятность появления симптомов постковидного синдрома не зависит от тяжести заболевания или возраста пациентов: они возникают у молодых и пожилых людей, у тех, кто перенес COVID-19 в легкой, средней и тяжелой форме и даже у тех, кто перенес инфекцию бессимптомно.

Выделены группы риска по развитию постковидного синдрома [2]:

- женщины (по данным британского исследования, у женщин long-covid развивается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин);
- переболевшие с низким уровнем антител;
- пациенты, испытывавшие потерю обоняния или диарею в острый период заболевания;
- пациенты, лечившиеся от COVID-19 в стационаре;
- пожилые люди (с каждым 10-летием риск постковидного синдрома повышается в среднем на 3,5%);
- люди с ожирением, сахарным диабетом;
- люди с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями (в том числе гипертонией);
- люди с хроническими патологиями легких, а также курящие;
- люди с ослабленным иммунитетом или онкологическими заболеваниями.

### Характеристика постковидного синдрома

В одном из первых метаанализов, основанном на 15 исследованиях с участием 47 910 пациентов, перенесших острый COVID-19, установлена частота постковидного синдрома в 80% случаев и выявлено до 50 различных проявлений, но самыми распространенными симптомами были 5: утомляемость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%) [3]. В более позднем крупнейшем метаанализе 57 исследований с 250 351 пациентом после COVID-19 распространенность постковидных симптомов наблюдалась у 54% из них с длительностью 6 мес и более. В метаанализе описаны целые синдромы нарушений функционирования разных систем организма, в том числе аномалии органов грудной клетки – ОГК (62,2%), общие функциональные нарушения

**Рис. 1. Упрощенный иммунологический ответ при COVID-19 с течением времени: изначально преобладает провоспалительный ответ; противовоспалительные цитокины экспрессируются, чтобы ослабить цитокиновый шторм.**

При хронической иммуносупрессии доминирует персистирующее воспаление, синдромом иммунодепрессии и катаболизма [8].



(44,0%), усталость или мышечная слабость (37,5%), трудности с концентрацией внимания (23,8%), генерализованное тревожное расстройство (29,6%) [4]. Также высокая распространенность постковидного синдрома (51%) показана в систематическом обзоре Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, в который включено 61 когортное исследование из 15 стран Евросоюза, Великобритании, США, Канады, Австралии и Новой Зеландии с 74 213 случаями состояния после COVID-19 за период наблюдения после 12 нед заражения SARS-CoV-2 [5]. Описаны редкие симптомы постковидного синдрома: насморк, боль в ухе, заболевания глаз, ломота в теле, боль в животе, снижение аппетита и резкая потеря массы тела, сыпь.

### Механизмы возникновения постковидного синдрома

Мультисистемные симптомы, характерные для течения постковидного синдрома, определяются особенностями коронавируса SARS-CoV-2 и ответной реакцией со стороны иммунной системы. Во-первых, вирус SARS-CoV-2 оказывает прямое повреждающее действие на клетки и органы легких, сердца, кровеносных сосудов, головного мозга, почек, желудка и кишечника. Вирус SARS-CoV-2 вызывает воспаление эндотелия кровеносных сосудов (эндотелиит, васкулит), что влечет проблемы со свертыванием крови и повышенный риск образования тромбов и микротромбов. Наличие микротромбов в кровяном русле выводит из строя обильно кровоснабжаемые органы (сердце, почки, надпочечники, щитовидную железу – ЩЖ, половые железы, головной мозг и др.). Вирус SARS-CoV-2 проявляет нейротропность и повреждает клетки головного мозга и периферических нервов, вызывая большое разнообразие симптомов от проблем со сном и тревожных расстройств до нарушений сердечной деятельности и дыхания. Вирус SARS-CoV-2 вызывает асинхронные иммунные ответы среди субпопуляций Т-лимфоцитов и выработкой специфических антител, избыточную активность иммунной системы с выбросом иммунокомпетентными клетками большого количества медиаторов воспаления, что усиливает повреждающее действие на ткани органов, провоцируются хроническое воспаление и аутоиммунные реакции [6, 7].

Однако на данный момент изменения иммунной системы и иммунокомпетентных органов после перенесенного COVID-19, согласно приводимым в различных исследованиях данным, изучены недостаточно.

После острой фазы заболевания COVID-19, при которой преобладает синдром системного воспалительного ответа, возникает длительный уравнивающий синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (рис. 1), который направлен на ослабление провоспалительного состояния, предотвращение неадекватной полиорганной дисфункции и возвращение к иммунологическому гомеостазу [8]. В постковидном периоде сохраняются иммунные

нарушения в виде затяжной иммуносупрессии и лимфопении. Обсуждаются механизмы специфического поражения лимфоцитов с их апоптозом и пироптозом, что лежит в основе характерной и прогностически неблагоприятной лимфопении, синдрома гиперактивности макрофагов и гемофагоцитарного синдрома, некроза нейтрофильных лейкоцитов. Эти процессы могут сопровождаться высвобождением интерлейкинов, что поддерживает воспаление. Иммуносупрессия, а также перераспределение клеток иммунной системы могут быть связаны с временным снижением активности регуляторных Т-лимфоцитов с потерей самотолерантности по отношению к некоторым аутоантигенам.

### Постковидный синдром и ГВИ

Состояние иммуносупрессии и дисрегуляции иммунной системы способствует активации вирусной инфекции. В последнее время появилась гипотеза об активации вирусной инфекции после перенесенного COVID-19 как причины постковидного синдрома. В многочисленных исследованиях показана связь между герпес-вирусами и заболеванием COVID-19, и реактивация герпес-вирусов у пациентов с COVID-19 представляет собой новую проблему [9, 10]. Так, пациенты с постковидными проявлениями имели реактивацию вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) – 42,6%, вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6) у 25% и ВЭБ/ВГЧ6 у 32,4%. В клинической картине у этих пациентов чаще отмечались небольшая лихорадка, повышение температуры, головная боль, психоневрологические расстройства, легочная аномалия и миалгия ( $p < 0,01$ ), повышение уровня С-реактивного белка и D-димера, угнетение клеточного иммунного ответа ( $p \leq 0,05$ ) [10].

Обобщенные результаты о роли активации герпес-вирусов у пациентов с острой или перенесенной инфекцией COVID-19 получены в первом систематическом обзоре с метаанализом 85 исследований из 18 стран мира [11]. Распространенность активной инфекции ВЭБ в популяции COVID-19 была наибольшей и составила в среднем 41% (95% доверительный интервал 27–57%;  $p < 0,00001$ ), что в 6 раз превышало частоту среди не болевших COVID-19 (отношение рисков 6,45;  $p = 0,04$ ). Частота других типов герпес-вирусов также была статистически значимо повышена в популяции COVID-19: ВГЧ6 – 34% ( $p < 0,00001$ ), вируса простого герпеса 1-го типа – 22% ( $p = 0,0001$ ), вируса Зостер – 18% ( $p = 0,01$ ). Частота цитомегаловируса была повышена, но не получила достоверности.

Известно, что ВЭБ в период активации поражает иммунные клетки, но и успешно уклоняется от иммунных систем защиты, влияя на работу иммунокомпетентных клеток и выработку провоспалительных цитокинов, связанных с иммунной аутоагрессией.

Герпес-вирусная инфекция (ГВИ) сопровождается симптомами хронической усталости, слабости, когнитивной дисфункции, болями в суставах и мышцах, головными болями, расстройствами желудочно-кишечного тракта и различного рода сыпью на коже. Симптомы всех этих заболеваний тоже очень напоминают постковидный синдром. Также проявлением ГВИ может быть небольшое повышение температуры, боль в горле, что в сочетании с миалгией и головной болью может «маскировать» острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

### Клиническое наблюдение случаев с частыми обострениями респираторной вирусной инфекции в постковидный период

При работе с пациентами, перенесшими инфекцию COVID-19, обращают внимание случаи с частыми эпизодами заболеваний острыми респираторными инфекциями в первые 6 мес после выздоровления. В клинической картине этих эпизодов отмечались симптомы интоксикации, лихорадочные реакции, катаральный синдром, что может

быть неспецифическим проявлением вирусного заболевания любой этиологии, включая герпес-вирусы.

Представлен клинический опыт применения иммуномодулирующего препарата Галавит® для профилактики частых ОРВИ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

В клиническое наблюдение включены 10 пациентов, которые перенесли COVID-19 в период с апреля 2020 по июль 2022 г. Среди них 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 31 года до 45 лет (средний возраст 35,4 года). У всех пациентов диагноз подтвержден лабораторно методом полимеразной цепной реакции мазка из носоглотки, проводились дополнительные методы инструментальной диагностики на наличие или отсутствие осложнений (мультиспиральная компьютерная томография – МСКТ ОГК, электрокардиография, ультразвуковое исследование – УЗИ органов брюшной полости и почек, дуплексное сканирование вен нижних конечностей). В 1/2 случаев выявлены осложнения COVID-19 (у 2 мужчин и 3 женщин).

Все пациенты получали терапию в полном объеме в соответствии с актуальными на момент заболевания «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19». Длительность заболевания COVID-19 составила от 9 до 31 дня (в среднем 16,3 дня).

Пациенты, включенные в клиническое наблюдение, отмечали в течение первых 6 мес после перенесенного COVID-19 от 2 до 6 эпизодов (в среднем 3,8 эпизода) острой инфекции верхних дыхательных путей, сопровождавшейся лихорадочным синдромом, катаральными явлениями, которые характеризовались как ОРВИ. Обращает внимание, что часть пациентов обследованы на выявление антител и ДНК вируса простого герпеса в биологическом материале (слюна, сыворотка крови) и получили положительные результаты.

У части пациентов отмечались вторичные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей (бронхит, ларингит, тонзиллит, гайморит), в том числе в форме острого заболевания или обострения хронического процесса. Диагноз поставлен на основании данных анамнеза и проведенных инструментальных исследований при обращении к специалистам. Во всех случаях потребовалось назначение антибактериальных препаратов с учетом стратегии контроля антимикробной терапии в лечебно-профилактических учреждениях (СКАТ).

Лекарственный препарат Галавит® относится к группе иммуномодуляторов с противовоспалительным действием. Препарат нормализует активность иммунной системы, модулируя клеточный и гуморальный иммунитет в зависимости от исходного уровня. На клеточном уровне иммунитета регулирует активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и др.), нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток, восстанавливая пониженную активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета. На гуморальном уровне препарат нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов. Противовоспалительное действие связано с ингибированием избыточного синтеза гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей  $\alpha$ , интерлейкина-1, 6), уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации организма. Галавит снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидантного стресса и защищая ткани и органы от разрушительного воздействия

радикалов. По данным проведенных исследований препарат показывает эффективность в лечении и профилактике ОРВИ и заболеваний ЛОР-органов, в том числе среди пациентов с COVID-19.

Для коррекции иммунной системы и предупреждения новых случаев ОРВИ и осложнений в комплексное лечение пациентов был добавлен иммуномодулирующий лекарственный препарат Галавит® в форме суппозиториев ректальных.

Всем пациентам после обращения рекомендован препарат Галавит в форме суппозиториев ректальных по 100 мг курсом через 72 ч (курс №20), дневник наблюдения за симптомами и состоянием. Больные наблюдались в динамике: после окончания курса лечения Галавитом (визит 2), через 2 мес после окончания курса (визит 3), через 5–6 мес (визит 4). У всех пациентов после проведения курса лечения препаратом Галавит® отмечался значительный положительный результат: отсутствие симптомов острого поражения верхних и нижних дыхательных путей и новых эпизодов заболевания ОРВИ, что привело к выраженному улучшению качества жизни.

Ниже приводимо описание двух случаев успешной комплексной терапии пациентов с частыми ОРВИ в постковидный период.

**Пациентка А.**, 31 год, перенесла новую коронавирусную инфекцию в период с 19 апреля по 13 мая 2020 г. Проходила стационарное лечение с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (исследование мазка из ротоглотки методом на обнаружение РНК SARS-CoV-2 – положительно от 24.04.2020). Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония. КТ-1.

Проведенное лечение COVID-19 в стационаре включало противовирусную (Ингавирин, гидроксихлорохин, занамивир), антибактериальную и симптоматическую терапию.

В лабораторных исследованиях отмечалось повышение уровня моноцитов и лимфоцитов, снижение уровня мочевины, незначительное повышение печеночных ферментов до двух норм.

На фоне лечения достигнуты: нормализация температуры тела, полный регресс инфильтрации легочной ткани, полностью купирован интоксикационный синдром, при выписке сохранялись симптомы энтеропатии, которые регрессировали в течение первых 3 дней после выписки из стационара на фоне приема пробиотиков.

Выписана из стационара через 19 койко-дней с полным клиническим выздоровлением.

После выписки: пациентка отметила в течение 10 мес 8 эпизодов ОРВИ и реактивации хронической ГВИ с поражением слизистой ротоглотки. Проведено 4 курса антибактериальной терапии в связи с развитием осложнений в виде острого бронхита, обострения хронического тонзиллита и гнойного ларингита.

Также у пациентки после перенесенного COVID-19 отмечались симптомы постковидного синдрома: астения, «мозговой туман», нарушение восприятия вкусов и запахов (отсутствие «палитры вкусов и запахов»), быстрая утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке.

Пациентка обратилась первый раз 5 марта 2021 г. с жалобами на частые эпизоды острых респираторных заболеваний (ОРЗ) носо- и гортаноглотки, потливость, выпадение волос, нервозность, быструю утомляемость, явления «мозгового тумана», сохранившиеся после перенесенного COVID-19.

Из анамнеза жизни известно про следующие хронические заболевания: Хронический тонзиллит. Хронический гастрит. Многоузловой зоб. Астено-невротический синдром.

После консультации поставлен диагноз: U09.9 Состояние после COVID-19 неуточненное. G93.3 Синдром утом-

ляемости после перенесенной вирусной болезни. J35.0 Хронический тонзиллит, вне обострения.

Проведенные дополнительные инструментальные исследования:

- УЗИ ЩЖ: УЗ-признаки увеличения объема ЩЖ, диффузные изменения паренхимы ЩЖ, узлы обеих долей (TI-RADS 3, от 1,7 до 4,9 мм);
- МСКТ ОГК: апрель 2020 г.: КТ-картина правосторонней нижнедолевой пневмонии, высокая вероятность COVID-19, КТ-1 (менее 25%); в динамике – КТ-картина воспалительных изменений в легких не выявлена.

В общем и биохимическом анализах крови, при исследовании гормонов ЩЖ и половых гормонов отклонений не выявлено.

В результате лечения препаратом Галавит через 2 мес новых эпизодов ОРВИ не наблюдалось, уменьшились симптомы пост-COVID-синдрома. Через 5 мес пациентка перенесла 1 эпизод ОРВИ с легким течением, без развития осложнений и полным выздоровлением в течение 5 дней.

**Пациент Б.**, 37 лет, перенес новую коронавирусную инфекцию COVID-19 без развития осложнений в период с конца июля по начало августа 2022 г. (исследование мазка из ротоглотки методом на выявление РНК SARS-CoV-2 – положительно от 25.07.2022).

Проведенное лечение COVID-19 в стационаре включало противовирусную (ремдесевир) и симптоматическую терапию.

На фоне лечения достигнуты: нормализация температуры тела, полный регресс интоксикационного синдрома, регресс астенического синдрома.

Через 9 дней получен отрицательный результат полимеразной цепной реакции мазка из ротоглотки на выявление РНК SARS-CoV-2.

При проведении МСКТ ОГК патологических изменений не выявлено. В лабораторных исследованиях определено повышение уровня лимфоцитов.

После выздоровления: пациент отметил в течение 3 мес 3 эпизода ОРВИ и реактивации хронической ГВИ с поражением слизистой ротоглотки. Проведено 2 курса антибактериальной терапии в связи с развитием осложнений в виде острого бронхита, обострения хронического тонзиллита и гнойного ларингита. Также у пациента после перенесенного COVID-19 отмечались симптомы постковидного синдрома: «мозговой туман», снижение толерантности к физической нагрузке.

Пациент обратился первый раз 1 октября 2022 г. с жалобами на частые эпизоды ОРЗ носо- и гортаноглотки, явления «мозгового тумана», сохранившиеся после перенесенного COVID-19.

Из анамнеза жизни известно про следующие хронические заболевания: Хронический тонзиллит. Хронический гастрит. Хронический бронхит.

После консультации поставлен диагноз: U09.9 Состояние после COVID-19 неуточненное. G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни. J35.0 Хронический тонзиллит, вне обострения.

Проведенные дополнительные инструментальные исследования:

- УЗИ органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения поджелудочной железы;
- МСКТ ОГК: воспалительных изменений в легких не выявлено.

В общем и биохимическом анализах крови, при исследовании половых гормонов отклонений не выявлено.

В результате лечения препаратом Галавит уже через 2 мес наблюдалось отсутствие новых эпизодов ОРВИ, уменьшение ранее указанных симптомов пост-COVID-синдрома. Через 4 мес после лечения эпизодов заболеваний также не было; пациент отметил улучшение общего состояния, нормализацию физической активности.

## Заключение

Таким образом, в постковидном периоде на фоне снижения иммунной реактивности после перенесенного заболевания COVID-19 может происходить активация ГВИ с нетипичными клиническими проявлениями в виде ОРЗ, сходных по симптоматике с ОРВИ. Причем процесс носит длительный, волнообразный, часто рецидивирующий характер, что существенно снижает физическую активность и качество жизни пациентов. Симптомы ОРВИ дополняют симптомокомплекс постковидного синдрома, что негативно сказывается на общем состоянии пациентов. Прервать порочный круг рецидивирующих эпизодов ОРВИ позволяет применение иммунокоррекции для восстановления сниженного иммунитета после перенесенной инфекции COVID-19. Иммуномодулирующий препарат Галавит® имеет патогенетическую основу для применения в постковидном периоде и при постковидном синдроме для восстановления нарушений иммунной системы и показал свою эффективность в профилактике частых рецидивирующих ОРВИ и ГВИ у пациентов в постковидном периоде.

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

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

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

**Author's 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.

**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.

## Литература/References

1. World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. 2022. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed: 04.05.2022.
2. National Institute for Health and Care Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, and the Royal College of General Practitioners. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline (NG188). 2020. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188). Accessed: 11.11.2021.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *edRxiv*. 2021:2021.01.27.21250617. DOI:10.1101/2021.01.27.21250617
4. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort study data stratified by recruitment setting. 27 October 2022. ECDC: Stockholm.
6. Shi Y, Zhou G, Li Q. Asynchronous actions of immune responses in COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):284. DOI:10.1038/s41392-020-00424-z
7. Zhou T, Su TT, Mudianto T, Wang J. Immune asynchrony in COVID-19 pathogenesis and potential immunotherapies. *J Exp Med*. 2020;217(10):e20200674. DOI:10.1084/jem.20200674
8. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66-74. DOI:10.1007/s12016-021-08848-3
9. Chen J, Song J, Dai L, et al. SARS-CoV-2 infection and lytic reactivation of herpesviruses: A potential threat in the postpandemic era? *J Med Virol*. 2022;94(11):5103-11. DOI:10.1002/jmv.27994
10. Zubchenko S, Kril I, Nadizhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022;42(9):1523-30. DOI:10.1007/s00296-022-05146-9
11. Banko A, Miljanovic D, Cirkovic A. Systematic review with meta-analysis of active herpesvirus infections in patients with COVID-19: Old players on the new field. *Int J Infect Dis*. 2023;S1201-9712(23)00037-1. DOI:10.1016/j.ijid.2023.01.036

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Исторические аспекты грибковых синуситов, актуальные вопросы ранней диагностики и оказания медицинской помощи на клиническом примере

М.А. Ленгина<sup>✉1</sup>, В.М. Абдуллин<sup>1</sup>, В.В. Шаповалова<sup>1</sup>, В.Д. Фролова<sup>1</sup>, А.Ю. Кравченко<sup>2</sup>, С.В. Клепиков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия

## Аннотация

Спровоцированные грибковой контаминацией воспалительные заболевания носа и околоносовых пазух за последние десятилетия имеют тенденцию роста. Причиной инфицирования, по данным литературы, чаще является случайное попадание в синусы пломбировочного материала, фрагментов зубов и мелких частей имплантата с последующим грибковым обсеменением. Диагностика грибкового синусита, как правило, не представляет трудности, но при отказе или игнорировании использования современных технологических возможностей исследования и проведения дифференциального анализа верификация диагноза может быть ошибочной и маршрутизация пациента будет определена не верно. В контексте ранней постановки диагноза и своевременного лечения воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух, безусловно, для врачей будет полезен краткий исторический обзор, отражающий важность существующей проблемы, а приведенный клинический пример во многом поможет избежать ошибок.

**Ключевые слова:** микоз верхнечелюстной пазухи, грибковое поражение околоносовых пазух, мицетомы, грибковый шар

**Для цитирования:** Ленгина М.А., Абдуллин В.М., Шаповалова В.В., Фролова В.Д., Кравченко А.Ю., Клепиков С.В. Исторические аспекты грибковых синуситов, актуальные вопросы ранней диагностики и оказания медицинской помощи на клиническом примере. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):179–186. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202094

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Historical aspects of fungal sinusitis, topical issues of early diagnosis and medical care on clinical example: A review

Maria A. Lengina<sup>✉1</sup>, Vadim M. Abdullin<sup>1</sup>, Victoria V. Shapovalova<sup>1</sup>, Violetta D. Frolova<sup>1</sup>, Anna Yu. Kravchenko<sup>2</sup>, Semyon V. Klepikov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital №3, Chelyabinsk, Russia;

<sup>3</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

Inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses provoked by fungal contamination have been on the rise over the past decades. The cause of infection, according to the literature, is more often accidental ingestion of filling material, fragments of teeth and small parts of the implant into the sinuses, followed by fungal contamination. Diagnosis of fungal sinusitis, as a rule, is not difficult, but if the use of modern technological capabilities of research and differential analysis is refused or ignored, the verification of the diagnosis may be erroneous and the routing of the patient will not be determined correctly. In the context of early diagnosis and timely treatment of inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses, of course, a brief historical overview reflecting the importance of the existing problem will be useful for doctors, and the given clinical example will largely help to avoid mistakes.

**Keywords:** maxillary sinus mycosis, fungal lesion of the paranasal sinuses, mycetoma, fungal ball

**For citation:** Lengina MA, Abdullin VM, Shapovalova VV, Frolova VD, Kravchenko AY, Klepikov SV. Historical aspects of fungal sinusitis, topical issues of early diagnosis and medical care on clinical example: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):179–186. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202094

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Ленгина Мария Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: Danilenko1910@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8103-192X

**Абдуллин Вадим Михайлович** – ординатор каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: abdyllin2000@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4004-6575

**Шаповалова Виктория Владимировна** – ординатор каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: v.v.foxygen@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9636-011X

**Фролова Виолетта Дмитриевна** – ординатор каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: frolovavioletta24@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7304-4328

**Кравченко Анна Юрьевна** – зав. отд-нием оториноларингологии ГАУЗ «ОКБ №3». E-mail: Anna4665@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2037-2023

**Клепиков Семен Викторович** – сотрудник отд-ния оториноларингологии ГБУЗ ЧОКБ. E-mail: seymon.klepikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6296-9197

<sup>✉</sup>**Maria A. Lengina** – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: Danilenko1910@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8103-192X

**Vadim M. Abdullin** – Medical Resident, South Ural State Medical University. E-mail: abdyllin2000@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4004-6575

**Victoria V. Shapovalova** – Medical Resident, South Ural State Medical University. E-mail: v.v.foxygen@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9636-011X

**Violetta D. Frolova** – Medical Resident, South Ural State Medical University. E-mail: frolovavioletta24@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7304-4328

**Anna Yu. Kravchenko** – Head of the Department of Otorhinolaryngology, Regional Clinical Hospital №3. E-mail: Anna4665@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2037-2023

**Semyon V. Klepikov** – Employee of the Department of Otorhinolaryngology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. E-mail: seymon.klepikov@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6296-9197

## Введение

Актуальность изучения вопросов реабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей объясняется высокой частотой их встречаемости. Так, например, пациенты с инфекционными поражениями полости носа и околоносовых пазух (ОНП) – острыми и хроническими риносинуситами (ХРС) – составляют до 30% всех стационарных больных в ЛОР-отделениях. На амбулаторном приеме лидирующее место занимают ХРС, характеризующаясь высокими эпидемиологическими показателями, охватывающими от 5 до 12% популяции в целом. Отрицательно влияя на систему здравоохранения и экономику страны в целом из-за потери трудоспособности, ХРС существенно снижает качество жизни пациентов [1–5]. Наиболее часто хронический воспалительный процесс локализуется в верхнечелюстных (гайморовых) пазухах (ВП). По определению Российских клинических рекомендаций, утвержденных в 2021 г. Минздравом России, к ХРС относятся воспалительные заболевания носа и ОНП, протекающие более 3 мес, а в европейских согласительных документах (EPOS, 2020) – более 12 нед сопровождающиеся  $\geq 2$  симптомами, хотя бы одним из которых является назальная обструкция и затруднение носового дыхания или ринорея  $\pm$  цефалгии (в проекции ОНП)  $\pm$  дизосмия или anosmia и кашель [1, 6]. В зависимости от триггерных факторов обострения ХРС клинически протекают с выраженным интоксикационным синдромом, явлениями иммунологических нарушений, воспалительными изменениями в крови, нарушением функции отдельных органов и систем [7–10].

Внешние (инфекционные и неинфекционные) и внутренние (сопутствующие патологические состояния, анатомические нарушения структур полости носа и ОНП) факторы, играя ключевую роль в развитии ХРС, во многих случаях могут вызвать определенные трудности в лечении и привести к различным осложнениям. Например, наличие анатомических дефектов структур полости носа и ОНП, затрудняющих эвакуацию патологического содержимого при продуктивных формах заболевания, присутствие высоковирулентной инфекции могут спровоцировать отиты с переходом в хронические формы с патологическим ремоделированием костных структур среднего уха, опухолевые процессы, назальную ликворею, внутричерепные осложнения и т.д. [11–17]. Для удобства постановки диагноза и лечения Б.С. Преображенским (1956 г.) предложена клиническая классификация хронических синуситов, согласно которой различают: экссудативные (катаральная, серозная, гнойная), продуктивные (пристеночно-гиперпластическая, полипозная), альтернативные (казеозная, холестеатомная, атрофическая, некротическая), вазомоторные формы, в том числе аллергическую форму и смешанные формы ХРС.

Наряду с бактериальной инфекцией, участвующей в формировании ХРС, в EPOS 2020 и Российских клинических рекомендациях особое внимание уделяется грибковой контаминации вследствие попадания пломбировочного материала или осколков зуба при посещении стоматологов, отдельную группу составляют асептические синуситы. По мнению специалистов, верификация грибкового синусита происходит в более поздние сроки и причиной чаще является, с одной стороны, позднее обращение пациента за медицинской помощью, а с другой – недостаточный объем дополнительных методов обследования пациента и дифференциальной диагностики [18, 19]. В силу того, что не все пациенты проходят диагностику на современном высокоинформативном оборудовании и ограничиваются только выполнением рентгенологических исследований, постановка диагноза может быть ошибочной. При этом маршрутизация пациента будет заранее определена не верно. В этом контексте многие исследователи, занимающиеся изучением грибковых поражений ОНП, делают акцент на

необходимости дальнейшего совершенствования ранней диагностики и лечения.

**Цель исследования** – повысить эффективность ранней диагностики грибковых поражений ВП и оказания качественной медицинской помощи на основании обобщения литературных данных с приведением клинического примера.

## Материалы и методы

В основу работы вошли литературные источники по грибковым поражениям ОНП научных баз Scopus, Web of Science, Medline, а также отечественных специализированных изданий eLIBRARY за период 2012–2022 гг.

Первые описания грибковых поражений ОНП в специализированной научной литературе датируются 1883 годом (P. Shubert). Спустя 6 лет J. Mackenzie и H. Siebermann, основываясь на собственных наблюдениях, описали поражения грибками *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus nidulans* ВП. В это же время в США M. Kenzie отмечены наблюдения грибковых поражений ВП вследствие экстракции зуба, возбудителем являлся тот же *A. fumigatus*. Позже, в 1911 г., аналогичный клинический случай изучен H. Harmer (США). Важно отметить, что все авторы подчеркивали редкость регистрации данного заболевания в общей структуре заболеваемости. В последующие годы в зарубежной литературе все чаще стали появляться результаты клинических наблюдений грибковых риносинуситов, а в 1914 г. английский оториноларинголог Tilley описал наблюдение уже несколько случаев грибковых поражений ВП, вызванных грибами рода *Aspergillus*. В отечественной научной литературе первое сообщение о грибковом поражении ВП принадлежит Т.А. Никитиной (1955 г.).

В окружающей среде грибы встречаются повсюду, и контакт человека с ними неизбежен, однако в случаях аэрогенного заноса грибковых спор в ОНП развитие риносинусита возможно по большей мере у пациентов со сниженным иммунитетом (на фоне химиотерапии, сахарного диабета и других соматических заболеваний) [20, 21]. Так, в 1970–1990 гг. рост грибкового поражения ОНП обусловлен всплеском заболеваемости, вызываемой ВИЧ, со значительным снижением иммунной защиты организма [22].

За последнее десятилетие XIX в. распространенность грибкового синусита значительно возросла, и к началу XX в. грибковые элементы обнаруживались, по данным J.B. Taxy (2006 г.), у 6–12% пациентов, страдающих хроническим синуситом, при культуральном или гистологическом исследовании. По клиническим наблюдениям A. Singh и соавт. (2017 г.), частота регистрации грибковых синуситов продолжает расти [23]. Более того, больше чем у 1/2 больных хроническим синуситом выявлены грибы или грибково-микробные ассоциации [24]. Значительный прогресс в области интервенционной стоматологии сопровождался ростом числа пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом. Среди частых причин указывалось попадание во время обработки корневых каналов пломбировочного материала, фрагментов зубов и имплантата в полость ВП [25].

По частоте встречаемости риносинуситов грибкового происхождения лидируют ВП, реже страдают клетки решетчатого лабиринта, в единичных случаях происходит поражение основной и лобной пазух [1, 19, 26]. Среди основных возбудителей чаще всего выделяют *Aspergillus* spp., *Aspergillus niger*, *Penicillium* spp., *Mucor*, *Alternaria*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata* [27, 28].

Первое предложение разделить аспергиллезные поражения пазух на две формы по клиническому течению сделано J. Hora в 1965 г. Спустя 3 десятилетия R. DeShazo и соавт., опираясь на свои клинические исследования, подтвердили это положение [26]. В то же время S. Mitra и соавт. описывали клиническое течение обеих форм, где первая форма протекала как поверхностный процесс без неинвазивного

роста грибов, а вторая характеризовалась внедрением грибов в глубокие ткани – инвазивным ростом [29]. В клинической практике до сих пор сохраняет актуальность разработанная Х. Штамбергером (2008 г.) классификация грибковых поражений ОНП, согласно которой по характерным клинико-диагностическим признакам выделяют инвазивные (по течению: острая – фульминантная, хроническая – гранулематозная) и неинвазивные формы (мицетома – грибковое тело, аллергический – эозинофильный) грибкового синусита [1, 30–32].

Среди публикаций, посвященных результатам клинических наблюдений за особенностями течения микозов ОНП, встречается термин «синоназальный микоз» – неинвазивная поверхностная форма грибкового поражения ОНП вследствие инфицирования назального содержимого и введенных остатков медикаментов [33]. Согласно классификации, предложенной европейским согласительным комитетом EPOS-2020, первичные грибковые полипозные риносинуситы (ПРС) могут иметь односторонний и двусторонний характер, проявляясь в виде аллергического грибкового риносинусита (АГР). Вторичные грибковые ПРС носят односторонний характер, чаще одонтогенной природы [1, 34].

Работы ряда авторов подчеркивают четкую взаимосвязь особенностей течения грибкового поражения ОНП и иммунного статуса пациента. У иммунокомпетентных лиц при грибковом поражении чаще всего наблюдается неинвазивная форма, когда гифы грибка, не внедряясь в ткани, формируют полиповидное образование на слизистой оболочке – грибковый шар (ГШ). В случаях иммунной гиперчувствительности к грибковым антигенам у пациентов чаще развивается АГР [35, 36]. Известно, что на иммунный статус пациента оказывают подавляющее влияние первичный иммунодефицит, сахарный диабет, онкопатология, аутоиммунные процессы, ВИЧ-инфекция, предрасположенность пациента к атопии, предшествующие синуситу эндодонтические манипуляции, в частности лечение пульпита, возникшего в верхних премолярах и первых двух верхних молярах [37].

Патогенез грибкового поражения слизистой носа с формированием полипов, как правило, связан с влиянием различных триггерных факторов. Риносинусит, в котором ключевую роль играют грибы, проявляется в трех формах: АГР, ГШ и инвазивный риносинусит [38].

АГР характеризуется наличием у пациентов гиперчувствительности 1-го типа к грибкам, обитающим в слизистой оболочке носа. Главным в патогенезе АГР является начальная колонизация слизистой оболочки полости носа неинвазивным грибом и в дальнейшем сенсибилизация организма к антигенам грибка. Развивается ХРС с аллергическим воспалением и дальнейшим формированием полипов носа. Процесс при этом может носить как односторонний, так и двусторонний характер. Развитию АГР чаще подвержены женщины молодого возраста [1, 39].

Для формирования двух других форм грибковых риносинуситов наличие аллергии не играет существенной роли. Патогенез при них будет прежде всего зависеть от состояния иммунной системы пациента и способности противостоять грибковой инвазии в самой ткани. При отсутствии адекватного иммунного ответа (сахарный диабет, терапия иммуносупрессантами, ВИЧ-инфекция/СПИД, нейтропении и т.д.) гифы грибка могут начать прорастать в ткани, вызывая тяжелое гранулематозное поражение полости носа и ОНП с некрозом и деструкцией тканей носа. Иногда воспалительный процесс тубогенным путем попадает в барабанную полость, вызывая кохлеовестибулярные нарушения [40–42].

Патогенез неинвазивной формы грибкового риносинусита (ГШ) связывают с предшествующим эндодонтическим вмешательством. Связано это с тесным контактом нижней

стенки ВП и корней верхних премоляров, 1 и 2-го моляров. В некоторых случаях корни последних могут непосредственно выступать в синус, отделяясь от полости синуса лишь слизистой оболочкой. При возникновении пульпитов зубов указанной локализации эндодонтическое вмешательство заключается в удалении нерва, сосудов из полости зуба и санации корневых каналов с дальнейшим заполнением полости инертным материалом. Как правило, содержащий соединения цинка пломбирочный материал, попадая во время манипуляций в синусы, вызывает временный паралич реснитчатого эпителия, активирует метаболические реакции в грибах-аспергилах, создавая условия для развития грибковой контаминации. В случае имеющегося периапикального воспаления вокруг пораженного корня зуба нарушается мукоцилиарный клиренс [1, 43]. В дальнейшем разрастание мицелия гриба приводит к формированию округлого образования, которое по размерам может занимать всю пазуху, приводя к эрозиям стенок пазухи, и внешне может напоминать специфическое изменение эпителия, как при злокачественном новообразовании. В ряде случаев это приводит к ошибочной поставке диагноза. По литературным данным деструкции костных стенок встречаются от 4 до 17% всех случаев ГШ [44].

Клиническая картина грибкового поражения при ПРС зависит от фенотипа полипоза. Несмотря на наличие общих проявлений, характерных для всех полипов, таких как заложенность носа, ринорея, кашель в случае постназальной затека, боли в области пазух носа, длительное нарушение обоняния более 12 нед – гипосмия/аносмия, присутствует ряд специфических жалоб, присущих грибковому ПРС. Так, при неинвазивной форме грибкового поражения ВП пациентов в большей мере беспокоят плохо поддающиеся лечению симптомы, такие как ринорея приступообразного характера с характерным запахом, цветом и консистенцией в зависимости от возбудителя, периодически возникающая выраженная интенсивности цефалгия, нередко принимаемая за невралгию тройничного нерва, и стойкая заложенность носового дыхания. Как правило, ярко выраженная неврологическая симптоматика характерна при грибковом поражении ОНП плесневыми грибами рода *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, в отличие от дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Симптомы обусловлены как токсическим действием ферментов, продуцируемых грибами при их жизнедеятельности, так и специфической аллергической реакцией организма на них. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на зуд, жжение в пораженной пазухе и гиперестезию слизистой полости носа. Например, результаты проведенных клинических исследований доказывают выраженную аллергизирующую способность дрожжеподобных грибов рода *Candida*, что подтверждается формированием вазомоторных явлений слизистой оболочки полости носа у пациентов с кандидозным поражением ОНП [19, 21, 24]. При инвазивной форме грибкового поражения характерно наличие носовых кровотечений (чаще с одной стороны) и цефалгий с характерной латерализацией в области пораженной пазухи. Боли обусловлены более глубоким поражением ВП, деструктивными процессами надкостницы и костной ткани, развитием некроза с прорастанием в решетчатый лабиринт, глазницу и альвеолярные отростки [45].

В настоящее время, несмотря на большой опыт изучения заболеваемости грибковым синуситом, до настоящего времени нет унифицированных методов диагностики и алгоритмов проведения дифференциального анализа специфических симптомов [46]. Например, в клинических рекомендациях по ПРС (2022 г.) среди характерных диагностических признаков грибковой инфекции выделяют наличие в средних носовых ходах полипов небольших размеров, напоминающих грануляционную ткань, часто сопровождаемых вазомоторными изменениями отечной

слизистой носовых раковин, с характерным гнойным отделяемым [45].

Благодаря внедрению в практику современных методов диагностики, таких как компьютерная томография (КТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), стало возможным выявление скрытых и бессимптомных форм грибкового синусита.

По результатам КТ ОНП можно визуализировать неоднородное тотальное или субтотальное затемнение ОНП с наличием либо одного конгломерата, либо группы гиперденсивных включений округлой или линейной формы. При длительной компрессии ГШ на фоне бессимптомного воспалительного процесса может быть обнаружена эрозия стенок ОНП в 3,6–17% случаев [39, 47–50]. По данным различных авторов, чувствительность и специфичность результатов КТ ОНП составляет 62 и 99% [48, 51]. На основе КТ-семиотики предложен способ диагностики мицетом ОНП, позволяющий регистрировать наличие грибкового поражения ОНП на ранних стадиях и обосновать необходимый объем хирургического лечения [46].

По диагностической информативности МСКТ и КЛКТ существенно превосходят рентгенологические методики благодаря высокому контрастному разрешению и возможности получения более качественных изображений, значительно сокращают время обследования пациента, снижают лучевую нагрузку. Являясь своего рода «золотым стандартом» в диагностике неинвазивных грибковых поражений ОНП, они определяют накопление в толще характерных частиц с «металлической денсностью», подтверждая факт наличия пломбировочного материала, вокруг которого и формируется ГШ. По сравнению с неорганическим субстратом (пломбировочный материал) грибковой мицелий имеет более низкую плотность 40–2000 HU и при выполнении МСКТ легко регистрируется вместе с измененными костными структурами. На сериях снимков МРТ ОНП грибковые тела визуализируются на T1-взвешенных изображениях в виде областей с низкой интенсивностью сигнала, на T2-ВИ – в виде областей с выраженной гипоинтенсивностью сигнала или участков «пустого» сигнала [52].

Однако при невозможности проведения методов диагностики пациенту, как правило, рекомендуют проведение рентгенологического исследования носа и ОНП. В данном случае важно напомнить, что рентгенография мало информативна и выявить специфические признаки грибкового поражения ВП будет сложно. Среди неспецифических выделяют наличие «облаковидного» и неравномерного затемнения вследствие локальной инфильтрации грибов в слизистые оболочки ОНП, деструкции костной ткани пазух – при инвазивных формах грибкового поражения ОНП [25]. По локализации грибковых поражений неинвазивной формы с формированием полипозного процесса наиболее часто поражаются медиальная и нижняя стенки ВП, а также угловые участки между медиальной, нижней и последней с латеральными стенками ВП. В случае инвазии в кость регистрируются явления периостита.

Важно помнить о необходимости проведения морфологической верификацией процесса. В настоящее время в клиническую практику широко внедрены перспективные методы гистологического исследования со специфическими методами обработки биопсийного материала, благодаря которым стало возможным дифференцировать различные формы хронических ПРС, проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, учитывать особенности течения полипозного процесса и определять выбор тактики лечения [53–55]. В этом контексте хорошо известны различия в морфологическом строении разных типов назальных полипов. Так, полип отечного типа покрыт однослойным многоядным мерцательным эпителием, в

строме которого регистрируется увеличение численной плотности бокаловидных клеток, которые выделяют густой слизистый секрет сигнала [56]. Для аллергического типа назального полипа характерна трансформация многоядного мерцательного эпителия с увеличением его высоты, наличием участков, покрытых многослойным эпителием, редко прослеживающимся наличием бокаловидных клеток, в отличие от других типов назальных полипов, очагами воспалительных инфильтратов, с вовлечением собственной пластинки и подслизистой основы полипа. В клеточном составе инфильтратов преобладают эозинофилы, моноциты и тучные клетки.

Фиброзный тип полипов характеризуется снижением высоты эпителия, утолщением базальной мембраны за счет гиалиноза, увеличением числа бокаловидных клеток в составе эпителиального пласта. Несмотря на уменьшение количества желез, активное их функционирование приводит к образованию на поверхности клеток густого и вязкого секрета, который на фоне плохой эвакуации из протоков желез в дальнейшем приводит к кистозной трансформации. Так благодаря выявленным морфологическим особенностям предложена классификация полипов по гистологическому строению, изложенная в клинических рекомендациях по ПРС 2019 г., согласно которой выделяют: отечные (эозинофильные, аллергические), фибро-воспалительные (нейтрофильные), железистые и полипы с атипией стромы [6, 26, 45].

Грибковая контаминация слизистой ОНП при формировании полипозного процесса гистологически характеризуется, помимо вышеперечисленных патоморфологических особенностей, наличием грибов (спор и мицелия или псевдомицелия), для обнаружения которых необходимо выполнение ШИК-реакции. Однако данный метод исследования не является стандартным и проводится лишь при клиническом подозрении на грибковую инфекцию, что не во всех медицинских учреждениях представляется возможным.

В качестве примера приводим **собственное клиническое наблюдение**.

Больная 56 лет в августе 2022 г. обратилась за консультацией на кафедру оториноларингологии ФГБУ ВО ЮУГМУ с жалобами на одностороннюю заложенность носа в течение года, периодически возникающую ринорею с обильными слизисто-гнойными выделениями, жжением и болями в осязании в области ВП, головной болью.

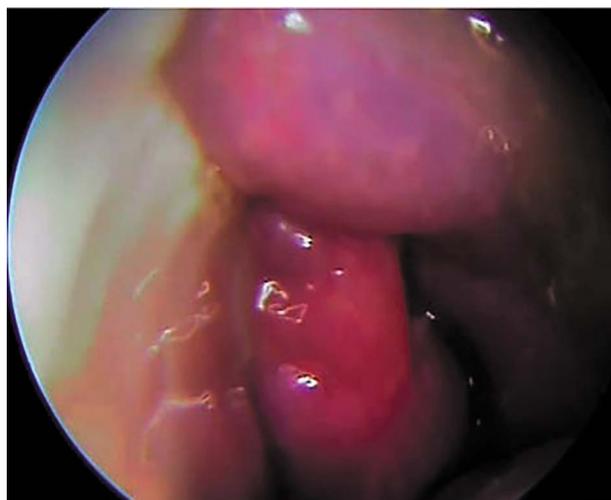
Из анамнеза, начало заболевания связывает с посещением частной стоматологической клиники летом (июль) 2021 г., где проходила лечение, в ходе которого проведена ревизия корней и каналов с пломбированием 2-го премоляра с последующим удалением через 1 мес 1-го моляра верхней челюсти слева. При повторном посещении стоматолога с указанными выше жалобами в начале октября врач клиники констатировал состоятельность пломбированного премоляра, отсутствие свища на месте удаленного зуба, была рекомендована консультация оториноларинголога. После проведения обычной рентгенографии ОНП и оториноларингологического осмотра выставлен диагноз: ПРС на фоне аллергического ринита. Прошла 2 курса лечения с использованием топической глюкокортикоидной, противовоспалительной, антигистаминной, элиминационной терапии. Дважды короткими курсами (7 дней) принимала преднизолон – дозировки не помнит. Состояние не улучшилось. В июне 2022 г. после очередного посещения ЛОР-врача по месту жительства и проведения КТ носа и ОНП без контраста выставлен предварительный диагноз: новообразование левой ВП. Больная направлена на консультацию к онкологу (рис. 1).

С указанными выше жалобами пациентка онколога не посетила и обратилась за консультацией на кафедру оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ.

**Рис. 1. Массивное образование с деструкцией медиальной стенки ВП и клеток решетчатого лабиринта слева, смещение носовой перегородки.**



**Рис. 2. Назальные полипы в носовом ходе слева, густой слизисто-гнояный секрет.**



После эндоскопической визуализации полости носа и регистрации слева полипозных вегетаций с характерной окраской и консистенцией, обильным выделением густого слизистого секрета (рис. 2) и предыдущей КТ носа и ОНП пациентке выполнена МСКТ с контрастным усилением, заключение: тотальное затемнение левой гайморовой пазухи, клеток решетчатого лабиринта с разрушением медиальной стенки ВП и проникновением в полости носа, смещение носовой перегородки и компрессия средней носовой раковины, наличие группы гиперденсивных включений округлой формы, контраст не накапливается (рис. 3). После выставления диагноза левостороннего хронического ПРС, мицетомы гайморовой пазухи и проведения соответствующей предоперационной подготовки пациентке выполне-

**Рис. 3. Контрастное усиление. Аксиальная проекция.**



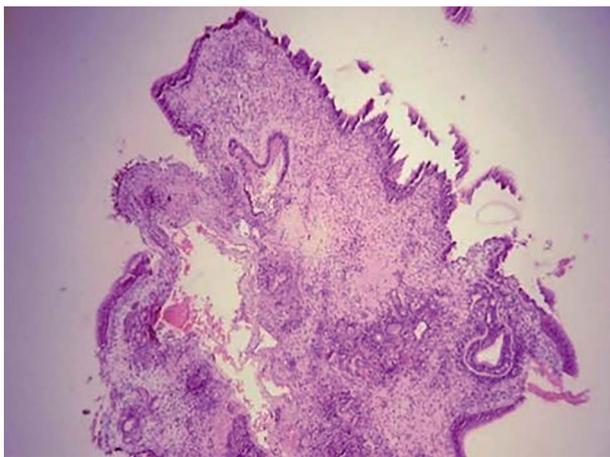
**Рис. 4. Удаленные фрагменты образования ВП.**



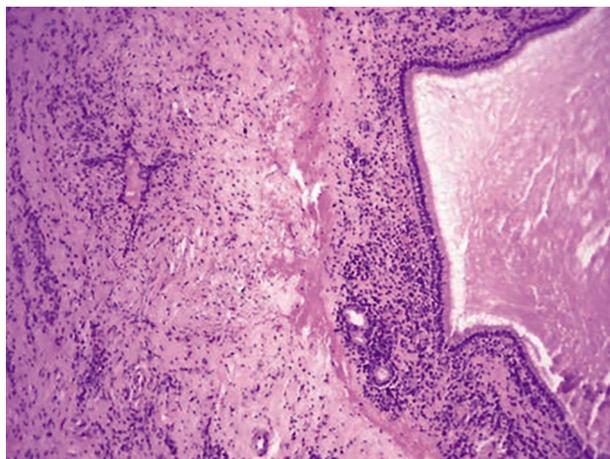
на гайморотомия по Колдуэлл–Люку, этmoidотомия слева. Отмечено в левой ВП наличие органических субстратов высокой плотности. Интраоперационно взяты подозрительные фрагменты поврежденных тканей направлены на гистологическое исследование с соответствующим диагнозом (рис. 4).

Через 10 дней получен ответ с описанием признаков хронического воспаления и полипоза носа: отечная, фиброзная или слабомиксоидная строма, инфильтрирована смешанными воспалительными клетками, включая лимфоциты, плазматические клетки, эозинофилы, нейтрофилы и тучные клетки, поверхностный эпителий проявляется изъязвлением или плоскоклеточной метаплазией, подслизистые железы уменьшены или отсутствуют. Заключение гистологического исследования: множественные аденоматозные фиброзно-отечные полипы носа. Данные за мицелий отсутствуют (рис. 5–7). После обращения с просьбой повторно исследовать гистологические блоки на наличие грибов морфологами были использованы элективные методы обработки (постановка ШИК-реакции, метод Гомори) и обнаружены элементы мицелия грибов (рис. 8). Импрегнация по Гомори–Грокотт метиленовым серебром не проводилась.

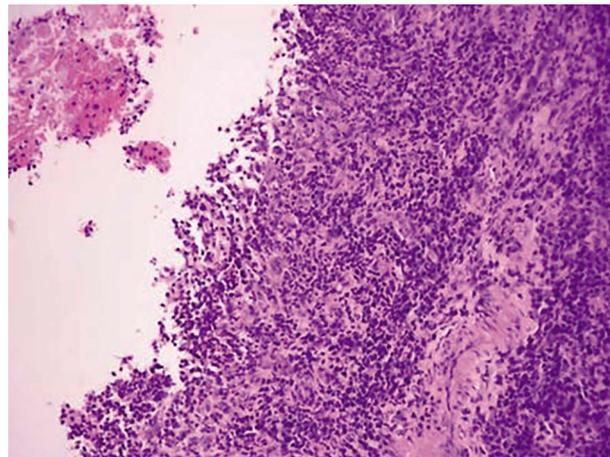
**Рис. 5. Воспалительный синоназальный полип.** Общий вид. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 50$ .



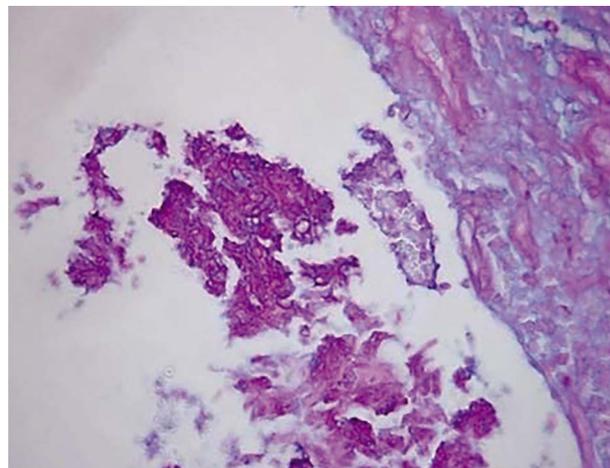
**Рис. 6. Структура полипа.** Воспалительная инфильтрация, уменьшение количества слизистых желез, отечная миксоидно-фиброзная строма. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$ .



**Рис. 7. Эрозия с грануляционной тканью.** Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$ .



**Рис. 8. Элементы мицелия грибов. ШИК-реакции.**



Пациентка выписана на 6-й день после операции, специфическая противогрибковая терапия не проводилась.

Таким образом, описанный клинический случай представляет определенный научно-практический интерес, поскольку могут возникнуть неординарные ситуации на этапах маршрутизации пациентов. Это объясняется тем, что, во-первых, односторонний полипозный процесс, как показывают клиническая практика и литературные источники, всегдастораживает, поскольку он чаще встречается при новообразованиях или попадании инородных тел во время выполнения манипуляций в ВП (ятрогении). Во-вторых, у пациентки после проводимых стоматологических вмешательств при повторном посещении не был выполнен обзорный контрольный снимок, подтверждающий отсутствие инородных тел (пломбировочный материал, осколки зуба и т.д.) и других осложнений. В-третьих, с целью быстрой и точной верификации диагноза не стоит пренебрегать высокоинформативными методами дифференциальной диагностики, такими как МСКТ с контрастированием, что не было сделано. В-четвертых, необходимо акцентировать внимание морфологов на необходимости более тщательного исследования биопсийного материала на наличие грибковой инфекции (ШИК-реакции и т.д.), в данном случае это не было сделано, а обычная окраска препарата не подтвердила наличие мицелия грибов.

Важно помнить, что в целях профилактики ятрогенных грибковых синуситов одонтогенной природы обязателен

контроль (ортопантомография или внутриротовая контактная рентгенография, при возможности – МСКТ, КЛКТ, МРТ).

Основные разделы представленного обзора литературы по грибковым поражениям ОНП и клинические примеры входят в разработку рабочих программ и преподаются врачам на курсах повышения квалификации, студентам, ординаторам и аспирантам [57].

### Заключение

Проведенный обзор литературы подтверждает сохраняющуюся актуальность дальнейшего изучения вопросов ранней диагностики и оказания высококвалифицированной медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями носа и ОНП, а клинический пример наглядно демонстрирует последствия неверной верификации диагноза и влияние на качество жизни.

**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 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

- Fokkens W, Lund V, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29 Suppl.):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
- Иванченко О.А., Лопатин А.С. Хронический риносинусит: эпидемиология, классификация, этиология, патогенез. Современный взгляд на проблему. *Вестник оториноларингологии*. 2012;2:91-6 [Ivanchenko OA, Lopatin AS. Chronic rhinosinusitis: epidemiology, classification, etiology, and pathogenesis. The current view of the problem. *Vestnik otorinolaringologii*. 2012;2:91-6 (in Russian)].
- Шмидова А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. 2011;26(243):62-6 [ShmidoVA AK, Korkmazov MYu. Socio-economic aspects hospital help optimization for patient with pathology of nose and paranasal sinuses in the large industrial city conditions. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya "Obrazovanie, zdravookhraneniye, fizicheskaya kultura"*. 2011;26(243):62-6 (in Russian)].
- Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., и др. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятия стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(51):136-44 [Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, et al. Influence of non-drug therapy on rehabilitation time and skeet shooting after rhinosurgical interventions. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2020;20(51):136-44 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm20s117
- Талибов А.Х., Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., и др. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств ЛОР-органов. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(4):29-41 [Talibov AKh, Korkmazov MYu, Lengina MA, et al. Personalized approach to improving the quality of life and psychophysical readiness of weightlifters through the correction of sensory and vasomotor disorders of ENT organs. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2021;21(4):29-41 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm210404
- Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. 2019. Режим доступа: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/klin-recomend/Polipoznyj-rinosinusit19.pdf>. Ссылка активна на 26.01.2023 [Polypous rhinosinusitis. Clinical recommendations. 2019. Available at: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/klin-recomend/Polipoznyj-rinosinusit19.pdf>. Accessed: 26.01.2023 (in Russian)].
- Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., и др. Особенности альтернативного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189-200 [Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, et al. Features of alternative impact of pulse noise on the cochlear analyzer in athletes: prognosis, methods of correction and prevention of Human. *Chelovek. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189-200 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm210223
- Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., и др. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации ЛОР-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201-6 [Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, et al. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2022;25(2):201-6 (in Russian)]. DOI:10.46235/1028-7221-1121-DIO
- Козлов В.С., Савлевич Е.Л., Горбунов С.А., Фельшин Д.И. Эффективность локальной терапии при острых воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(1):68-73 [Kozlov VS, Savlevich EL, Gorbunov SA, Felshin DI. The effectiveness of local therapy in acute inflammatory diseases of the upper respiratory tract. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(1):68-73 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208501168
- Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297-304 [Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, Solodovnik AV. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2021;24(2):297-304 (in Russian)]. DOI:10.46235/1028-7221-999-LCO
- Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., и др. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226-31 [Dubinets ID, Sinitskiy AI, Korkmazov MYu, et al. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019;100(2):226-31 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2019-226
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., и др. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44-50 [Dubinets ID, Korkmazov MY, Sinitskiy AI, et al. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(5):44-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208505144
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., и др. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;18:148-56 [Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitskiy AI, et al. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy sovet*. 2021;18:148-56 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-148-156
- Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;18:192-201 [Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremskiy AP. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy sovet*. 2021;18:192-201 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-192-201
- Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(2):117-9 [Gisinger OA, Korkmazov AM, Korkmazov MYu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal*. 2017;11(2):117-9 (in Russian)].
- Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Белоусов С.Ю. Клинический случай ангиосаркомы решетчатого лабиринта и лобной пазухи, вопросы морфологической верификации диагноза. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(4):102-6 [Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Belousov SYu. Clinical case of angiosarcoma of ethmoidal labyrinth and frontal sinus, issues of morphological verification of diagnosis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2022;87(4):102-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino202287041102
- Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;18:19-27 [Korkmazov MYu, Solodovnik AV, Korkmazov AM, Lengina MA. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy sovet*. 2021;18:19-27 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-19-27
- Редко Д.Д., Шляга И.Д. Грибковый синусит (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2012;2:34-40 [Redko DD, Shlyaga ID. Fungal sinusitis (literature review). *Problemy zdorov'ya i ekologii*. 2012;2:34-40 (in Russian)]. DOI:10.51523/2708-6011.2012-9-2-6
- Морозова О.В. Роль грибковой инфекции в этиологии риносинуситов. *Практическая медицина*. 2012;2:201-4 [Morozova OV. The role of fungal infection in the etiology of rhinosinusitis. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;2:201-4 (in Russian)].
- Дайняк Л.Б., Кунельская В.Я. Микозы верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1979 [Dainiak LB, Kunel'skaia VA. Mikrozy verkhnikh dykhatel'nykh putei. Moscow: Meditsina, 1979 (in Russian)].
- Кунельская В.Я. Роль грибковой флоры и патологии ЛОР органов и современные методы терапии ЛОР-микозов. В: Достижения клинической оториноларингологии. М., 1985; с. 68-73 [Kunel'skaya VYa. Rol' gribkovoï flory i patologii LOR organov i sovremennyye metody terapii LOR-mikozov. In: Dostizheniia klinicheskoi otorinolaringologii. Moscow, 1985; p. 68-73 (in Russian)].
- Никитин К.А., Чайка Н.А. СПИД в оториноларингологической практике. *Вестник оториноларингологии*. 1991;2:44-8 [Nikitin KA, Chayka NA. AIDS in otorhinolaryngological practice. *Vestnik otorinolaringologii*. 1991;2:44-8 (in Russian)].
- Singh AK, Gupta P, Verma N, et al. Fungal Rhinosinusitis: Microbiological and Histopathological Perspective. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(7):10-2. DOI:10.7860/JCDR/2017/25842.10167
- Красножен В.Н., Хайритонов З.Х., Глушко Н.И. Роль плесневых и дрожжевых грибов в формировании хронических риносинуситов. Успехи медицинской микологии: Материалы первого всероссийского конгресса по медицинской микологии. М., 2003. Т. 2; с. 246-7 [Krasnozhen VN, KhairitonoVA ZKh, Glushko NI. Rol' plesnevyykh i drozhzhevyykh gribov v formirovaniï khronicheskikh

- rinosisinitov. Uspekhi meditsinskoj mikologii: Materialy pervogo vsrossijskogo kongressa po meditsinskoj mikologii. Moscow, 2003. Vol. 2; p. 246-7 (in Russian)].
25. Серова Н.С., Евсеева Е.В. Лучевая диагностика одонтогенного верхнечелюстного синусита. *Вестник оториноларингологии*. 2017;2:46-50 [Serova NS, Evseeva EV. Radiodiagnosics of odontogenic maxillary sinusitis. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;2:46-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782246-50
  26. DeShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal Sinusitis. *New Eng J Med*. 1997;337:254-9. DOI:10.1056/NEJM199707243370407
  27. Шляга И.Д. Диагностика и лечение грибковых синуситов в современных условиях. *Медицинский журнал*. 2013;2:127-30 [Shlyaga ID. Diagnostics and treatment of fungal chronic sinusitis under present-day conditions. *Meditsinskiy zhurnal*. 2013;2:127-30 (in Russian)].
  28. Карпищенко С.А., Станчева О.А., Суворкина А.Д. Особенности диагностики и лечения изолированных грибковых поражений клиновидной пазухи. *Folia otorinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2017;3:50-7 [Karpischenko SA, Stancheva OA, Suvorkina AD. Features of diagnosis and treatment of isolated fungal sphenoid sinusitis. *Folia Otorinolaryngol Pathol Respirat*. 2017;3:50-7 (in Russian)].
  29. Mitra S, Kundu S, Prasad Chatterjee R, et al. A unique case of aspergillosis involving the maxillary antrum. *Int J Curr Res*. 2018;10(2):65538-41.
  30. Лопатин А.С. Грибковые заболевания околоносовых пазух. *Российская оториноларингология*. 1999;1:46-8 [Lopatin AS. Fungal diseases of the paranasal sinuses. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 1999;1:46-8 (in Russian)].
  31. Guevara N, Roy D, Dutruc-Rosset C, et al. Mucormycosis – early diagnosis and treatment. *Rev Laryngol Otol Rhinol*. 2004;125(2):127-31.
  32. Montone KT. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. *Head Neck Pathol*. 2016;10(1):40-6. DOI:10.1007/s12105-016-0690-0
  33. Пискунов Г.З., Пискунов С.З., Козлов В.С., Лопатин А.С. Заболевания носа и околоносовых пазух: эндомикрочirurgия. М.: Коллекция «Совершенно секретно», 2003 [Piskunov GZ, Piskunov SZ, Kozlov VS, Lopatin AS. Zabolevaniia nosa i okolonosovykh pazukh: endomikrokhirurgiia. Moscow: Kolleksiia "Sovershenno sekretno", 2003 (in Russian)].
  34. Lim H-S, Yoon YH, Xu J, et al. Isolated sphenoid sinus fungus ball: a retrospective study conducted at a tertiary care referral center in Korea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(6):2453-9. DOI:10.1007/s00405-017-4468-0
  35. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(9):877-4. DOI:10.4065/74.9.877
  36. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol*. 2005;19(2):125-9.
  37. Mensi M, Piccioni M, Marsili F, et al. Risk of maxillary fungus ball in patients with endodontic treatment on maxillary teeth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(3):433-6. DOI:10.1016/j.tripleo.2006.08.014
  38. Montone KT. Pathology of Fungal Rhinosinusitis: A Review. *Head Neck Pathol*. 2016;10(1):40-6. DOI:10.1007/s12105-016-0690-0
  39. Soler ZM, Schlosser RJ. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):351-8. DOI:10.2500/ajra.2012.26.3807
  40. Волков А.Г., Трофименко С.Л. Клинические проявления вторичного иммунодефицита при заболеваниях ЛОР-органов. М.: Джангар, 2007 [Volkov AG, Trofimenko SL. Klinicheskie proiavleniia vtorichnogo immunodefitsita pri zabolevaniiah LOR-organov. Moscow: Dzhangar, 2007 (in Russian)].
  41. Clancy CJ, Nguyen MH. Invasive sinus aspergillosis in apparently immunocompetent hosts. *J Infect*. 1998;37(3):229-40. DOI:10.1016/s0163-4453(98)91921-1
  42. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии*. 2012;55:76-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>. Ссылка активна на 27.01.2023 [Korkmazov MYu, Lengina MA. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleo-vestibular dysfunction. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;55:76-7 (in Russian)]. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>. Accessed: 27.01.2023.
  43. Park GY, Kim HY, Min JY, et al. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2010;3(3):136-40. DOI:10.3342/ceo.2010.3.3.136
  44. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(5):461-70. DOI:10.1007/s00405-007-0281-5
  45. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: [http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические\\_рекомендации\\_финал.pdf](http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические_рекомендации_финал.pdf). Ссылка активна на 27.01.2023 [Polypous rhinosinusitis. Clinical recommendations. 2022. Available at: [http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические\\_рекомендации\\_финал.pdf](http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2022/10/ПРС-Клинические_рекомендации_финал.pdf). Accessed: 27.01.2023 (in Russian)].
  46. Насыров В.А., Миненков Г.О., Исламов И.М., Солодченко Н.В. КТ-диагностика мицетом. *Вестник Кыргызско-Российского славянского университета*. 2018;182:71-3 [Nasyrov VA, Minenkov GO, Islamov IM, Solodchenko NV. CT-diagnosis of fungus ball. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*. 2018;182:71-3 (in Russian)].
  47. Щербак Д.А., Попов И.Б., Кротова А.С., Екимова А.Е. Наш опыт применения навигационной системы при эндоскопическом хирургическом лечении грибкового тела основной пазухи. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoria*. 2017;23(4):99-105 [Shcherbakov DA, Popov IB, Krotova AS, Ekimova AE. Surgical endoscopic treatment experience of fungus ball in sphenoid sinus under navigation system. *Folia Otorhinolaryngol Pathol Respirat*. 2017;23(4):99-105 (in Russian)].
  48. Zhu H, Zhang W, Guan J, et al. CT imaging and clinical features of sinus fungus ball with bone erosion. *J Nat Sci*. 2015;1(4):69.
  49. Eloy P, Marlair C, de Dorlodot CL, Weynard B. Maxillary and Sphenoid Sinus Fungus Ball: A Single Belgian Centre's Experience. *J Otol Rhinol*. 2014;3:6. DOI:10.4172/2324-8785.1000198
  50. Труфанов Г.Е. Лучевая диагностика заболеваний околоносовых пазух и полости носа. СПб.: Элби-СПб, 2011 [Trufanov GE. Luchevaia diagnostika zabolevanii okolonosovykh pazukh i polosti nosa. Saint Petersburg: Elbi-SPb, 2011 (in Russian)].
  51. Iqbal J, Rashid S, Darija J, et al. Diagnostic Accuracy of CT Scan in Diagnosing Paranasal Fungal Infection. *J Coll Phys Surg Pak*. 2017;27(5):271-4.
  52. Крюков А.И., Попов И.Б., Грачев Н.С., и др. Два случая больших грибковых тел околоносовых пазух и полости носа. *Голова и шея. Российский журнал*. 2019;7(1):42-6 [Kryukov AI, Popov IB, Grachev NS, et al. Large fungal masses in paranasal sinuses and nasal cavity: two clinical cases. *Head and Neck. Russian Journal*. 2019;7(1):42-6 (in Russian)]. DOI:10.25792/HN.2019.7.1.42-46
  53. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., и др. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(4):24-34 [Korkmazov MYu, Lenina MA, Dubinets ID, et al. The possibility of correcting individual links in the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with an assessment of the quality of life of patients. *Medical Council*. 2022;16(4):24-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34
  54. Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шахнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):124-34 [Savlevich EL, Egorov VI, Shachnev KN, Tatarenko NG. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):124-34 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-1-124-134
  55. Савлевич Е.Л., Пелишенко Т.Г., Козлов В.С., и др. Ведение пациентов в периоперационном периоде при операциях в полости носа и на околоносовых пазухах. *Российская оториноларингология*. 2021;20(4):102-9 [Savlevich EL, Pelishenko TG, Kozlov VS, et al. Perioperative management of patients with operated nasal cavity and paranasal sinuses. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(4):102-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-4-102-109
  56. Павлуш Д.Г., Дюйзен И.В. Морфологическая характеристика различных типов полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):76-82 [Pavlush DG, Dyuizen IV. Morphological characteristics of various types of polypous rhinosinusitis. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):76-82 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-1-76-82
  57. Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;1:82-5 [Korkmazov MYu, Zyryanova KS, Dubinets ID, Kornova NV. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014;1:82-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Основы фонологии (лекция)

Ю.Е. Степанова✉

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

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

## Аннотация

Фонология является разделом оториноларингологии и занимается решением вопросов, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой нарушений голоса. Нарушения голосовой функции, особенно у лиц голосоречевых профессий, ухудшают качество жизни, влияют на межличностные отношения, создают трудности в общении, а в ряде случаев приводят к профессиональной непригодности. Известно, что около 6% населения страдает расстройствами голоса, а среди специалистов голосоречевых профессий заболевания гортани встречаются в 5–6 раз чаще. Изобретение гортанного зеркала стало знаковым событием в возникновении ларингологии, а в последующем и фонологии. Процесс голосообразования обеспечивает голосовой аппарат, который состоит из четырех отделов и образует единую функциональную систему. Колебания голосовых складок являются сложным физиологическим процессом, в результате которого появляется звук. Но этот звук не похож на голос, который мы слышим. Свой неповторимый тембр он приобретает в резонаторном отделе. Оценить состояние голосовой функции возможно с помощью видеоэндостробоскопии гортани и акустических методов исследования. Перечисленные методы диагностики взаимно дополняют друг друга и создают максимально объективное представление о голосе и его нарушениях.

**Ключевые слова:** фонология, голосовой аппарат, дисфония, видеоэндостробоскопия гортани, эндоскопия гортани, акустический анализ голоса

**Для цитирования:** Степанова Ю.Е. Основы фонологии (лекция). Consilium Medicum. 2023;25(3):187–193. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202096

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

LECTURE

# Fundamentals of phoniatry (lecture)

Julia E. Stepanova✉

Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia;  
Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Phoniatry is a branch of otorhinolaryngology and deals with issues related to the diagnosis, treatment and prevention of voice disorders. Violations of voice function, especially in persons of voice-speaking professions, worsen the quality of life, affect interpersonal relationships, create difficulties in communication, and in some cases lead to professional unfitness. It is known that about 6% of the population suffers from voice disorders, and laryngeal diseases are 5–6 times more common among specialists of voice-speaking professions. The invention of the laryngeal mirror became a landmark event in the emergence of laryngology, and subsequently phoniatry. The process of voice formation is provided by the voice apparatus, which consists of four departments and forms a single functional system. The vibrations of the vocal folds are a complex physiological process as a result of which sound appears. But this sound is not like the voice we hear. He acquires his unique timbre in the resonator department. It is possible to assess the state of voice function with the help of video endostroboscopy of the larynx and acoustic research methods. These diagnostic methods complement each other and create the most objective representation of the voice and its disorders.

**Keywords:** phoniatry, vocal apparatus, dysphonia, video endostroboscopy of the larynx, laryngeal endoscopy, acoustic voice analysis

**For citation:** Stepanova JuE. Fundamentals of phoniatry (lecture). Consilium Medicum. 2023;25(3):187–193. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202096

## Введение

«Лечение голоса» – так с греческого языка переводится «фонология» («фон» – голос, «иатрия» – лечение). Данная дисциплина является разделом оториноларингологии. Своевременную диагностику, лечение и профилактику нарушений голосовой функции относят к важным задачам фонологии. Проблемами, связанными с голосовыми нарушениями, традиционно занимаются врачи-фонологи [1, 2].

Современное определение фонологии сформулировано Союзом европейских фонологов на XXI конгрессе в Люцерне (Швейцария, 1999 г.). Фонология – это область медицины, которая изучает заболевания и нарушения голоса, речи, языка, слуха и глотания; данная специальность базируется на анатомических, физиологических, диагностических и терапевтических принципах оториноларингологии и использует достижения других разделов медицины (неврологии, психиатрии, эндокринологии, педиатрии, стоматологии, ортодонтии), а также научных дисциплин немедицинского профиля (языкознания, психолингвистики, логопедии, вокальной педагогики, сценической речи, пси-

хологии, педагогики, акустики). Столь емкое определение подчеркивает, во-первых, глубину клинического мышления, которым должен обладать врач-фонолог; во-вторых, необходимость привлекать к решению конкретных задач специалистов различного профиля [1].

Нарушения голосовой функции, особенно у лиц голосоречевых профессий, ухудшают качество жизни, влияют на межличностные отношения, создают трудности в общении, а в ряде случаев приводят к профессиональной непригодности. В 1978 г. Союзом европейских фонологов разработаны требования по оценке нарушений качества голоса, предъявляемые при различных видах голосовой нагрузки, и представлены их градации. Наиболее высокие требования предъявляют к голосу сольных, хоровых певцов, артистов, дикторов радиовещания и телевидения. Лица этих профессий вошли в первую группу. Вторую группу с высокими требованиями к качеству голоса составили учителя и педагогические работники, профессиональные дикторы, переводчики, телефонисты, политики, работники и воспитатели дошкольных учреждений. Юристы, врачи, сержанты, офицеры, а также лица, работаю-

## Информация об авторе / Information about the author

✉ **Степанова Юлия Евгеньевна** – д-р мед. наук, доц., зав. отд. патофизиологии голоса и речи ФГБУ СПб НИИ ЛОР, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: julia.stepanov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1502-6337

✉ **Julia E. Stepanova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: julia.stepanov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1502-6337

щие в шумных цехах, образовали третью группу с повышенными требованиями к голосовой функции. Стремительное обновление общества в последние годы привело к появлению новых голосоречевых профессий: менеджеры, секретари-референты, рекламные агенты, представители сетевого маркетинга, служащие банков и т.д. [3, 4].

### История фониатрии

Развитие второй сигнальной системы человека в глубокой древности привело к использованию в повседневной жизни не только речи, но и пения, часто чрезмерно громких звуков, которые изменяли фонацию, т.е. формировались объективные предпосылки к появлению фониатрии. В эпоху античного мира пение развивалось как вокальная речь, а в последующем приобрело характерные для искусства черты. Следует отметить, что Гиппократ – древнегреческий врач, живший в V–IV веках до нашей эры, проявлял особый интерес к голосовому аппарату человека. Он первым предположил, что звук зарождается в гортани и описал изменения голосовой функции при различных соматических нарушениях.

Изобретение гортанного зеркала стало знаковым событием в возникновении ларингологии, а в последующем и фониатрии. До настоящего времени вопрос об авторстве этого изобретения остается спорным. В руководствах по фониатрии признанным авторитетом считается вокальный педагог и исследователь певческого голоса Мануэль Гарсиа, который осмотрел свою гортань плоским зеркальцем дантиста. Он сообщил об этом в докладе «Наблюдения над человеческим голосом» (Лондон, 1884) и был признан автором ларингоскопии [5]. Другие литературные источники приводят сведения о более раннем изобретении гортанного зеркала английскими учеными Бабингтоном (1829) и Листоном (1840), а также немецким хирургом Гофманом (1841).

Первым применил гортанное зеркало в России известный ларинголог и педиатр К.А. Раухфус в 1860 г. А через год впервые в мировой практике он произвел тиреотомию и удалил опухоль, которую диагностировал при непрямой ларингоскопии. Большая заслуга во внедрении этого метода в нашей стране среди практических врачей-оториноларингологов принадлежит доктору медицины В.Н. Никитину. Он в течение 3 лет руководил занятиями по ларингологии на женских врачебных курсах при Санкт-Петербургском Николаевском госпитале.

Развитие фониатрии в России тесно связано с развитием фониатрии в Санкт-Петербурге. Так, в 1884 г. Д.И. Кошляков опубликовал работу о значении ларингостробоскопии для обследования гортани. С этого времени начинается становление Санкт-Петербургской школы фониатров. Через год, в 1885 г., профессор Н.П. Симаковский, основавший в Военно-медицинской академии первую ЛОР-кафедру в России, представил работу о функциональных расстройствах голоса, а также о стробоскопе и его применении при изучении голосовых складок. Прошло более 200 лет, но и сегодня этот метод является ведущим в фониатрии.

В историю фониатрии России вошли имена ученых, исследования которых остаются актуальными до настоящего времени: М.И. Фомичев, Д.В. Фельдберг, Е.Н. Малютин, Ф.Ф. Заседателев, Л.Д. Работнов, Э.Н. Иванов, В.П. Морозов, Ю.С. Василенко и др. [1, 6].

### Периоды развития фониатрии

В становлении фониатрии выделяют следующие периоды.

*Первый период:* 60–70 лет после изобретения гортанного зеркала. Это время приобретения научных знаний, обобщения фониатрических наблюдений, которые проводили физиологи и ларингологи. Исследования были посвящены функциональным расстройствам голосового аппарата в период наступления половой зрелости, значению стробоскопии и пневмографии в исследовании голосового аппарата.

*Второй период:* 20–40 годы XX в. Появляются новые методы исследования голосового аппарата, такие как рентгеноскопия, рентгенотомография, рентгенокинематография, спектральный анализ голоса. Большое внимание уделяется вопросам физиологии голосовых складок в процессе голосообразования при фонации звуков разной высоты и силы, профессиональным заболеваниям голосового аппарата, их лечению и профилактике, особенностям детского голоса и его изменениям в период мутации, устанавливается связь между эндокринной системой и голосовым аппаратом.

*Третий период:* 50–70 годы XX в. характеризуются использованием в фониатрии новейших достижений различных специальностей: гистологии, возрастной гистологии, возрастной физиологии человека, спектрального анализа голоса. Одновременное применение спектрального анализа и рентгенографии во время пения обогатило фониатрию новыми научными данными.

*Четвертый период,* с конца 80-х годов XX в. до настоящего времени, характеризуется широким внедрением в фониатрию видео- и эндоскопической техники, новых методов морфологических исследований, электронной микроскопии, лазерной фонохирургии гортани [1, 5, 6].

### Заболеемость голосового аппарата

Известно, что около 6% населения страдает расстройствами голоса, а среди специалистов голосоречевых профессий заболевания гортани встречаются в 5–6 раз чаще [2]. Американская академия оториноларингологии – хирургии головы и шеи в 2018 г. опубликовала рекомендации, в которых дисфонию определили как нарушение голоса, которое должен диагностировать врач. С этим состоянием сталкивался каждый третий житель планеты. Но чаще других дисфонией страдают профессионалы голоса и лица пожилого возраста [7, 8]. При обследовании верхних дыхательных путей у профессионалов и непрофессионалов голоса выявлено, что в первой группе 52% пациентов имели патологию гортани. При этом во второй группе среди лиц, не связанных с речевой профессией, этот показатель равен 3,7–5,2% [9]. В настоящее время спектр заболеваний голосового аппарата у профессионалов голоса достаточно широк. Так, по данным ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (2021 г.), 39,1% пациентов страдали функциональными дисфониями. Воспалительные заболевания гортани выявлены у 34,9%. Среди функциональных изменений наиболее часто встречались гипотонусные, гипо-гипертонусные и реже – гипертонусные дисфонии. Органические заболевания гортани представлены ларингитами (острым и хроническим), узелками, полипами, кистами, а также сосудистой патологией голосовых складок и др. [4, 10].

### Анатомия и физиология фонации

Основными параметрами для оценки фонации являются высота, сила и тембр голоса. Высота голоса – это субъективное восприятие частоты колебаний голосовых складок. Чем больше колебательных движений в секунду совершают голосовые складки, тем выше звук. По данным Ю.С. Василенко (2013 г.), в разговорной речи частота голоса варьирует от 85 до 200 Гц у мужчин и от 160 до 340 Гц у женщин. У вокалистов частотный диапазон значительно шире: в зависимости от типа голоса частота его от 80 до 524 Гц у мужчин и от 256 до 1024 Гц у женщин. Сила голоса (громкость) представляет собой субъективное ощущение амплитуды колебаний. В разговорной речи сила звука составляет от 40 до 80 дБ, в то время как при пении – от 70 до 120 дБ. Тембр, или окраска голоса, – качество звука, которое складывается из колебаний голосовых складок и работы резонаторной системы [1].

Как известно, процесс голосообразования обеспечивает голосовой аппарат, который состоит из четырех отделов и образует единую функциональную систему: генератор голосового аппарата (гортань), энергетический отдел (диафрагма, легкие, бронхи, трахея), резонаторный (верхние

Рис. 1. Голосовой аппарат [5].

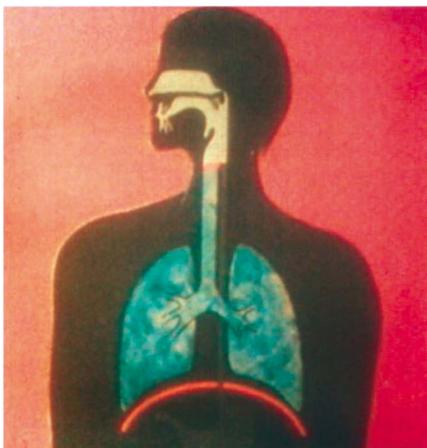
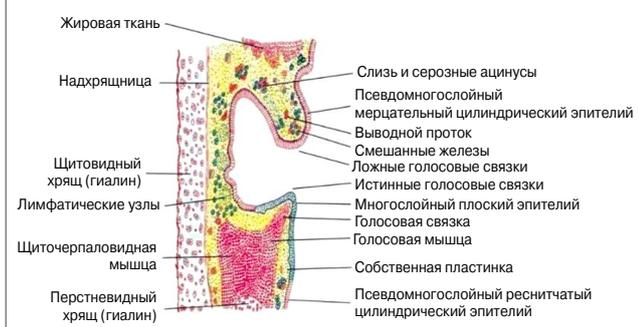


Рис. 2. Гистологическое строение голосовой складки [5].



и нижние резонаторы) и артикуляционный (губы, зубы, язык, твердое и мягкое небо) отделы (рис. 1).

*Гортань – генератор голосового аппарата.* Колебания голосовых складок являются сложным физиологическим процессом, в результате которого появляется звук. Но этот звук не похож на голос, который мы слышим. Свой индивидуальный тембр он приобретает в резонаторном отделе.

*Строение голосовой складки.* При осмотре гортани здорового пациента гортанным зеркалом или эндоскопом голосовые складки выглядят как «белые натянутые струны», так как врач видит только их верхнюю поверхность. Но анатомически они имеют треугольную форму, верхнюю и нижнюю поверхности, латеральный и медиальный края.

Гистологическое строение голосовой складки представлено следующими элементами: многослойным плоским эпителием, базальной мембраной, ниже которых расположены собственная пластинка и голосовая мышца (рис. 2). Собственная пластинка образована тремя слоями: поверхностным, срединным и глубоким. Поверхностный слой известен как пространство Рейнке. В нем содержится аморфная субстанция, напоминающая мягкий желатин. Срединный слой представлен преимущественно коллагеновыми волокнами, а глубокий слой – эластическими волокнами. Два последних слоя формируют голосовую связку (lig. vocale), затем следует голосовая мышца (m. vocalis).

Следует отметить, что гортанные желудочки и вестибулярные складки покрыты мерцательным эпителием. В гортанных желудочках содержатся лимфоидные фолликулы, продуцирующие эндоларингеальный секрет. Пространство Рейнке распространяется от передней комиссуры до голосового отростка. Следовательно, хронический полипозный ларингит Рейнке и полипы голосовых складок не могут располагаться за пределами голосового отростка. В слизистой оболочке голосовых складок содержатся рецепторы гормонов щитовидной железы и половых гормонов, поэтому гортань является гормонозависимым органом [5, 11].

Гортань – активно смещающийся при фонации и дыхании орган. Эти изменения возможны благодаря действию наружных и внутренних мышц. Внутренние мышцы гортани принимают участие в натяжении голосовых складок, сужении и расширении голосовой щели. Основная роль в натяжении голосовых складок принадлежит перстнещитовидной мышце (m. cricothyreoideus, m. anticus), во время сокращения которой щитовидный хрящ наклоняется вперед. Также в их натяжении принимает участие голосовая мышца (m. vocalis, m. thyroarytenoideus internus), при сокращении которой голосовые складки напрягаются и несколько сближаются. При отсутствии антагонистической активности m. anticus голосовые складки укорачиваются.

Иннервация гортани осуществляется двумя ветвями блуждающего нерва (n. vagus) – верхним гортанным нервом (n. laryngeus superior) и нижним гортанным нервом, который отделяется от возвратного нерва (n. laryngeus inferior s. n. recurrens, n. vagi). Патологический процесс, возникший в органах шеи (щитовидной железе, трахее, пищеводе) или в грудной полости (верхушках легких, лимфатических узлах средостения), а также дилатация аорты или правой подключичной артерии по ходу возвратного нерва могут вызывать его сдавливание и нарушение подвижности соответствующей половины гортани. Также к парезу гортани приводит травма нерва во время операций на органах шеи [1, 2].

*Энергетический отдел голосового аппарата.* Известно, что голосовая функция здорового человека невозможна без стабильного фонационного дыхания. Анатомической основой речевого дыхания является диафрагма – «опора» фонационного выдоха. Во время фонации или во время пения изменяется соотношение фаз вдоха и выдоха. Так, во время спокойного дыхания их соотношение составляет 1:1,5, при пении – 1:30, т.е. фаза фонационного выдоха значительно удлиняется. Также изменяется величина подскладкового давления и скорость прохождения воздушного потока через голосовую щель во время фонации. Величина подскладкового давления при обычном разговоре составляет 10 см вод. ст., во время исполнения оперных произведений она увеличивается до 200 см вод. ст. Показатели скорости прохождения воздушной струи изменяются от 3–5 м/с во время спокойного дыхания до 40–200 м/с при пении [12].

Следует отметить, что при спокойном дыхании функционируют не все альвеолы и капилляры. При глубоком дыхании их количество увеличивается с максимальным открытием в нижних отделах легких.

При заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта уменьшается экскурсия диафрагмы во время фонации, а патология бронхов, легких, трахеи приводит к уменьшению подскладкового давления, что отрицательно сказывается на фонационном выдохе и формирует форсированную манеру голосообразования.

От состояния фонационного дыхания зависят частота и интенсивность (сила, дБ) колебаний голосовых складок. Интенсивность фонации, или уровень звукового давления, является важнейшей энергетической характеристикой голоса. Ее определяет амплитуда колебаний голосовых складок и величина подскладкового давления. Последнее обусловлено деятельностью энергетического отдела голосового аппарата и противостоящей ей плотности смыкания голосовых складок, а также состоянием резонаторных полостей надставной трубы [1, 6, 12]. Частота колебаний голосовых складок обусловлена их длиной, массой, натяжением, формой резонаторов, а также скоростью воздушного потока и показателями воздушного давления под голосовыми складками. По мере повышения и усиления звука давление в подскладковом отделе гортани увеличивается, а при понижении и уменьшении интенсивности уменьшается. Таким образом, между сомкнутыми голосовыми складками и воздушным давлением устанавливается определенное взаимоотношение: чем выше давление воздуха, тем большее сопротивление оказы-

вают голосовые складки. Следовательно, голосовые складки во время фонации не находятся в полной зависимости от воздушного давления, а напротив, своей активной деятельностью регулируют работу органов дыхания.

Фонационное дыхание при различных патологических состояниях гортани имеет ряд особенностей. Так, для женщин с узелками голосовых складок характерно увеличение подскладкового давления, силы голоса и скорости воздушного потока. При полипах голосовых складок подскладковое давление и скорость воздушного потока становятся значительно выше нормы, а частота основного тона – ниже. Кроме этого, фонационное дыхание пациентов с нарушениями голосовой функции характеризуется чрезмерно коротким вдохом по сравнению с удлиненным выдохом [1, 12].

*Резонаторный отдел голосового аппарата.* Это система полостей разной величины, расположенных выше и ниже уровня гортани. Верхние резонаторы: носовая полость, околоносовые пазухи, полость рта и глотки. Нижние резонаторы: грудная полость, трахея, бронхи. Голос в этих полостях приобретает особые качества – появляется тембральная окраска. Например, при остром рините изменяется тембр голоса, появляется назализация звука.

Мягкое небо, особенно uvula, обильно снабжено рецепторами и имеет рефлекторную связь с гортанью. Минимальное движение мягкого неба рефлекторно вызывает изменение положения голосовых складок. Широкое открытие глотки во время фониции связано с подъемом мягкого неба, напряжением небных дужек и опусканием корня языка. Эти изменения обеспечивают большую силу звука. Глотка иннервируется ветвями языкоглоточного, блуждающего, добавочного нервов, а также нервными волокнами из верхнего шейного симпатического узла. Во время исполнения вокальных произведений профессиональные певцы направляют звук в точку, которая располагается по средней линии твердого неба позади верхних резцов. Это приводит к рефлекторному повышению тонуса голосовых мышц и улучшению таких показателей качества голоса, как звонкость, полетность, тембральная окраска [6, 12].

Полость носа с околоносовыми пазухами является важной частью резонаторной системы голосового аппарата. Звуковые волны, резонирующие в околоносовые пазухи, повышают тонус голосовых мышц, что способствует усилению звука и улучшению его тембральной окраски [12, 13].

Заболевания полости носа и околоносовых пазух сопровождаются изменением состояния слизистой оболочки, снижением рефлекторной активности тройничного нерва. Это создает условия для возникновения функциональных расстройств голоса и ухудшения его динамических свойств: снижения звучности и полетности, появления матовости звука. После восстановления носового дыхания акустические показатели голоса значительно улучшаются у лиц голосоречевых профессий [1, 12].

Искривление носовой перегородки является самой частой патологией у пациентов как с органическими, так и функциональными дисфониями и приводит к изменению акустических показателей голоса [14].

Гипертрофия небных миндалин, их рубцовые изменения, хронический воспалительный процесс нарушают подвижность мягкого неба и негативно влияют на голосовую функцию. Консервативное лечение небных миндалин, которое следует проводить комплексно, приводит к улучшению акустических показателей голоса. Хирургическое лечение хронического тонзиллита у профессионалов голоса, особенно вокалистов, должно осуществляться по строгим медицинским показаниям и максимально щадяще, с целью профилактики рубцовых изменений в области мягкого неба и небных дужек [15, 16].

*Артикуляционный отдел голосового аппарата.* Звуки, возникающие в гортани, преобразуются в гласные звуки речи бла-

годаря изменению формы и объема резонаторных полостей. При прохождении по резонаторным полостям через сужения, образованные языком, твердым и мягким небом, губами, приобретает характерную окраску различных гласных звуков. Во время фонационного выдоха на пути воздушного потока отдельные части ротовой полости смыкаются, и воздушная струя, прорываясь через эти препятствия, преобразуется в звук. Поэтому для удовлетворительного звучания голоса все органы артикуляционного отдела должны быть нормальных размеров и хорошо подвижны.

Голосовая функция также зависит от состояния центральной нервной системы, слухового анализатора, эндокринной, иммунной, гастродуоденальной, респираторной систем. Поэтому патологический процесс, возникший как в самом голосовом аппарате, так и в других органах или системах, может привести к развитию функциональных или органических заболеваний гортани, которые сопровождаются дисфонией.

## Теории фонации

Впервые *миоэластическая* (аэродинамическая) теория сформулирована Ферреином в 1741 г. По мнению автора, голосовые складки колебались вертикально в результате прохождения между их сомкнутыми краями тока воздуха, создаваемого органами дыхания. Однако эти представления претерпели изменения после внедрения в практику метода стробоскопии. Был установлен горизонтальный характер колебаний голосовых складок, а также тот факт, что во время вибрации происходит не только сближение голосовых складок, но и их удаление. По мнению Мюллера (1835 г.), при формировании звука фонационная щель должна быть закрыта. Во время фонационного выдоха воздух из трахеи, бронхов, легких оказывает давление на голосовые складки, что приводит к их открытию и быстрому возвращению в исходное положение, т.е. закрытию. Струя воздуха прерывается, а голосовые складки совершают колебания.

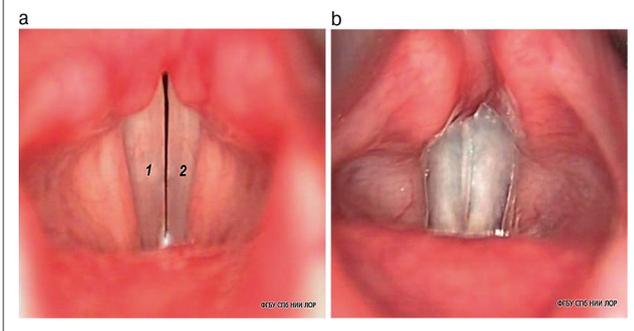
Через столетие в 1941 г. Тарнеуд объяснил колебания голосовых складок наличием двух противоположных сил: во-первых, силой давления воздушного потока, которая обеспечивала расхождение голосовых складок, во-вторых, силой приведения голосовых складок за счет сокращения мышц. Эта теория не рассматривала участие нервной системы в процессе фонации.

*Мукоондулярную теорию* фонации предложил J. Perello (1962 г.). Согласно этой теории фонация обусловлена смещением свободного края слизистой оболочки голосовых складок по свободному краю во время их колебаний. Это волнообразное движение слизистой оболочки начинается на нижней поверхности голосовой складки, проходит по ее краю, продолжается на верхней поверхности и медленно гаснет в гортанном желудочке. Одновременно с затуханием одной волны происходит формирование следующей. Данная теория дает механическое объяснение процессу фонации. Она не отражает сложный комплекс взаимоотношений между деятельностью мышц гортани и центральной нервной системой.

*Нейрохронактическая теория.* В 1950 г. французский физик Рауль Юссон предложил нейрохронактическую теорию голосообразования. Согласно этой теории голосовые складки колеблются не пассивно под действием тока воздуха, а активно под влиянием нервных импульсов, исходящих из головного мозга. Голосовые складки периодически то сокращаются, то расслабляются независимо от давления на них воздушного потока.

В настоящее время большинство специалистов в области фониатрии считают, что процесс голосообразования базируется как на активных движениях голосовых складок, т.е. под влиянием центральной нервной системы, так и пассивных, обусловленных воздействием проходящего через голосовую щель воздуха [1, 12].

**Рис. 3. Фонация в головном регистре (а) и грудном регистре (б): 1 – правая голосовая складка; 2 – левая голосовая складка.**



### Клинические особенности голосовой функции

Нарушения голосовой функции проявляются двумя главными симптомами: дисфонией и афонией. Дисфония – это любое нарушение фонации: осиплость, придыхание, гнусавость, чрезмерно громкий или тихий, высокий или низкий голос, который не характерен для данного возрастного периода, тусклый голос, диплофония или битональность, когда одновременно можно слышать как низкие, так и высокие ноты. Афония – полное отсутствие голосовой функции, обусловленное психогенными расстройствами или органическими изменениями гортани (опухоль, рубцовые стенозы межскладкового отдела гортани, распространенный папилломатоз и т.д.). Если пациент использует шепотную речь, но кашель остается звучным, то такое состояние свидетельствует о психогенном характере заболевания (диагностический прием, который используется для дифференциальной диагностики до осмотра гортани).

Выделяют два возрастных периода в жизни человека, когда голос сопровождается дисфонией, но эти изменения являются физиологичными и закономерными. Так, мутационная дисфония присуща возрастному периоду 11–18 лет. Мутация – это физиологический процесс, который сопровождается изменениями в эндокринной, нервной, иммунной системе ребенка. В процессе мутации голос неустойчивый, высокое звучание сменяется на низкое, т.е. возникают «киксы». В этот период времени происходит постепенная смена головного (фальцетного) механизма голосообразования грудным [17].

Пресбифония также следует отнести к физиологическому изменению голоса у лиц пожилого и старческого возраста. Голосовой аппарат в норме подвергается возрастным изменениям после 60 лет. У 30% людей старше 65 лет выявляют дисфонию. Степень выраженности нарушений зависит от состояния организма, образа жизни, конституциональных особенностей человека: уменьшается сила голоса, снижается или повышается его высота, диапазон становится более узким, голос приобретает грубое звучание [18].

### Методы исследования гортани

Как известно, основными методами исследования гортани на современном этапе являются эндоскопические. Они перечислены в Приказе №905н от 12.11.2012 Минздрава России «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю оториноларингология». Отдельно в приказе представлено оснащение оториноларингологического кабинета (фониатрического), оказывающего помощь пациентам с заболеваниями голосового аппарата, в которое входит компьютерная система диагностики голоса и речи.

К «золотому стандарту» исследования гортани относят видеоларингоскопию и видеоларингостробоскопию. Их проводят в обязательном порядке пациентам с дисфониями. Для осмотра гортани могут быть использованы фа-

ринголарингоскоп (жесткий эндоскоп) или ринофаринголарингоскоп (гибкий эндоскоп).

Во время ларингоскопии оценивают цвет слизистой оболочки всех отделов гортани, форму надгортанника, симметричность расположения черпаловидных хрящев и черпало-надгортанных складок, подвижность и тонус голосовых складок, форму голосовой щели во время фонации и дыхания, участие в фонации вестибулярных складок, а также состояние подскладкового отдела гортани и первых колец трахеи (если они видны). Затем выполняют ларингостробоскопию (видеоларингостробоскопию). Видеоларингостробоскопия – метод исследования гортани, который позволяет увидеть колебания голосовых складок, оценить количественно и качественно показатели их вибраторного цикла. В процессе обследования пациент по просьбе врача фонировать звук «И» в разном диапазоне частот. Увидеть колебания голосовых складок во время зеркальной ларингоскопии, эндоскопии, видеозэндоскопии невозможно из-за инерции зрительного восприятия. Глаз человека может различать последовательные изображения, возникшие на сетчатке с интервалом более 0,2 с. Если этот интервал составляет менее 0,2 с, то последовательные изображения сливаются и создается впечатление непрерывности изображения. Поэтому основная цель видеозэндостробоскопии – получить стробоскопический эффект, основанный на оптической иллюзии, т.е. врач видит колебания голосовых складок «в замедленном движении» (закон Тальбота). Это достигается за счет освещения пульсирующим светом (генерируется специальной лампой-вспышкой стробоскопа) голосовых складок [1, 4, 12, 19].

При осмотре пациенту предлагают фонировать гласный «И» в головном регистре (пациент поет высоко). Складки максимально натягиваются, длина их увеличивается, они плотно смыкаются по всей длине или между ними остается тонкая линейная щель, надгортанник максимально отклоняется к корню языка (рис. 3, а).

При фонации в грудном регистре (пациент поет низко) голосовые складки укорачиваются и плотно смыкаются, щель между ними отсутствует (рис. 3, б). Если диагностируется любая другая форма голосовой щели, не соответствующая физиологической, т.е. широкая линейная, треугольная, в форме песочных часов или овальная, то это патологическая фонационная щель.

Как правило, в здоровой гортани вестибулярные складки не принимают участие в фонации. Если вестибулярные складки при фонации смыкаются над голосовыми и закрывают их полностью или частично, а при дыхании возвращаются в исходное положение, то такое состояние расценивают как гиперфункцию вестибулярных складок. Это явление обратимое. Если вестибулярные складки при фонации закрывают голосовые складки, а при дыхании их размеры не изменяются и они продолжают закрывать голосовые складки полностью или частично, то такое состояние называют гипертрофией вестибулярных складок, которая необратима.

Вибраторный цикл голосовых складок, или одно колебание, которые совершают голосовые складки во время фонации, оценивают методом стробоскопии [1, 4, 19, 20].

Изучают следующие показатели вибраторного цикла: амплитуда колебаний голосовых складок (величина, симметричность), частота колебаний голосовых складок (регулярность), смещение слизистой оболочки свободного края голосовой складки (слизистая волна), наличие или отсутствие невибрирующих участков голосовых складок.

Под амплитудой колебаний понимают латеро-медиальное смещение голосовой складки относительно средней линии гортани. Она может быть малой, средней и большой. При некоторых патологических состояниях колебания отсутствуют, т.е. амплитуда нулевая. При изучении симметричности колебаний необходимо определить наличие или отсутствие различий между амплитудой колебаний правой и левой го-

ловых складок. Колебания могут быть симметричными или асимметричными. Амплитуду описывают как «одинаковую с обеих сторон» (симметричные колебания) или как «большую амплитуду» одной голосовой складки по сравнению с «меньшей амплитудой» противоположной голосовой складки (асимметричные колебания).

Частота колебаний. Регулярными (периодическими) колебания считают тогда, когда обе голосовые складки имеют одинаковую и постоянную частоту. Если обе голосовые складки одновременно приходят к средней линии, то такие колебания считают регулярными колебаниями.

Слизистая волна – смещение слизистой оболочки голосовой складки (многослойный плоский эпителий, базальная мембрана, подэпителиальное пространство Рейнке) относительно голосовой связки и голосовой мышцы во время фонации. Клинически слизистая волна во время фонации определяется как углубление по всей длине края голосовой складки, которое распространяется с нижней поверхности голосовой складки на верхнюю поверхность, доходит до гортанного желудочка и гаснет. Лучше слизистая волна видна при фонации в грудном регистре. Слизистая волна может быть малой, большой или отсутствовать, т.е. нулевой. Невибрирующие участки – отсутствие колебаний участка голосовой складки вследствие патологических изменений (например, рубец, папиллома и т.д.).

Таким образом, знание нормальной ларингоскопической и ларингостробоскопической картины необходимо для определения патологических изменений гортани.

### Акустический анализ голоса

Голос рассматривают с акустической точки зрения как колебание частиц воздуха, распространяющихся в виде волн сгущения и разрежения. Все методы акустической оценки голосовой функции можно разделить на субъективные и объективные. В повседневной практике оториноларингологи чаще проводят субъективную оценку голоса, она начинается уже во время беседы с пациентом.

При аудиторской оценке голос здорового человека должен быть приятным на слух, обладать балансом ротового и носового резонанса, быть достаточно громким, частота основного тона должна соответствовать возрасту, размерам тела и полу пациента; голос также должен иметь соответствующие модуляции, включая высоту тона и громкость.

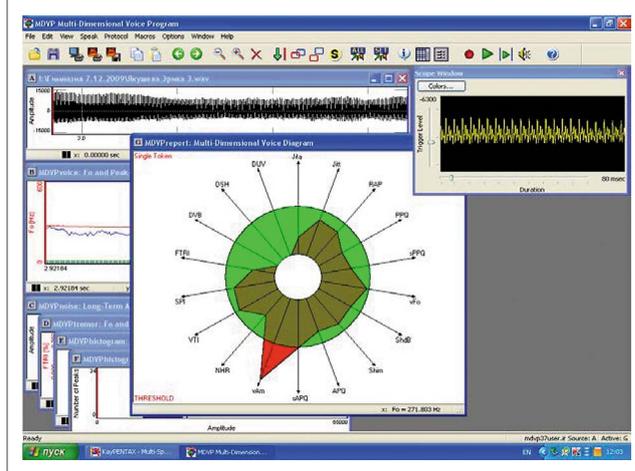
Субъективную оценку степени нарушения голоса проводят с помощью специальных шкал. С этой целью используют шкалу Союза европейских фонiatров (1978 г.), в которой степень охриплости оценивают по 4-балльной шкале: 0 – нормальный голос; 1 – легкая охриплость; 2 – среднетяжелая охриплость; 3 – тяжелая охриплость.

По шкале N. Yanagihara (1967 г.) качество голоса оценивается в баллах от 0 до 5, причем изучается только одна характеристика голоса – звучность или степень охриплости: 0 – нормальный голос; 1 – глухой голос; 2 – легкая степень охриплости; 3 – средняя степень охриплости; 4 – тяжелая степень охриплости; 5 – афония.

Для многокомпонентной субъективной оценки голоса разработана шкала GRBAS [21]. Параметры шкалы GRBAS расшифровываются как G (grade) – степень дисфонии, т.е. общее состояние голоса; R (roughness) – охриплость; B (breathness) – придыхание; A (asthemicity) – слабость; S (strain) – напряженность голоса. Фонацию оценивают по пяти перечисленным параметрам с использованием 4-значной балльной шкалы: 0 – нормальный голос; 1 – легкие изменения; 2 – умеренные изменения; 3 – выраженные изменения.

Следует отметить, что основным недостатком субъективных методик является зависимость результатов исследования от квалификации audиторов, проводящих оценку голоса. Чаще всего методика проведения исследования состоит из оценки тремя независимыми экспертами 15-минутного

**Рис. 4. Основное окно отчета, программа MDVP, содержит радиальную диаграмму рассчитанных показателей.**



текста, который читает пациент. Также может проводиться прослушивание аудиозаписи голоса исследуемого.

Кроме перечисленных методик возможно применение самооценки голоса пациентом по визуальным аналоговым шкалам или с применением специальных опросников, таких как VHI (Voice Handicap Index).

Простым и информативным методом оценки качества голоса (фонационного выдоха) является определение времени максимальной фонации. После глубокого вдоха пациент как можно дольше фонировать гласную «А» на первичной, комфортной для него высоте и громкости. Данный показатель измеряется в секундах 3 раза, с интервалом 10–20 с. Максимальный результат принимают за окончательный. В среднем время максимальной фонации для взрослого человека составляет 20 с [1].

Современным объективным методом оценки качества голоса является компьютерный акустический анализ с использованием специального оборудования и программного обеспечения, такого как CSL (Computerized Speech Laboratory), Multi-Speech, MDVP (Multi-Dimensional Voice Program), LingWaves, EVA (Evaluation Vocal Assisted), Praat, Dr. Speech, DIANA и др.

Запись голоса для компьютерного анализа стандартная. Микрофон располагают на расстоянии 30 см от рта исследуемого. Уровень шума в помещении не должен превышать 40 дБ. Пациент делает глубокий вдох и протяжно не менее 4 с произносит гласный звук «А». Тональность и громкость звука должны быть комфортными для пациента. Акустический сигнал отражается в активном окне программы. Затем курсором выделяют необходимый для анализа участок, исключая начало и конец фонации. Программа выводит на экран монитора отчет в виде окон с диаграммами различных параметров [19].

Например, проведение акустического (компьютерного) анализа голоса с помощью программы MDVP позволяет оценить и объективизировать состояние фонации в процессе исследования. Восемнадцать акустических показателей отображаются на радиальной диаграмме. Все нормативные данные находятся внутри зеленого круга, а за его пределами располагаются значения патологических отклонений красного цвета (рис. 4).

При проведении компьютерного акустического анализа наиболее часто оценивают такие показатели, как частоту основного тона, нерегулярность голоса по частоте и амплитуде, а также коэффициенты соотношения шумовых и гармонических компонентов в спектре голоса. Частота основного тона (F0) – это физическая величина, отображающая среднюю частоту колебаний голосовых складок в секунду (Гц). О ней субъективно судят по высоте голоса.

Известно, что частота и амплитуда колебаний голосовых складок во время фонации звука не являются величинами постоянными. Нестабильность голоса по частоте (дрожание) отражает параметр jitter, который дает косвенное представление о правильности цикла колебаний голосовых складок. Этот показатель при отсутствии нарушений голосовой функции не должен превышать 1%. Высокие значения jitter свидетельствуют о нерегулярности колебаний голосовых складок.

Нестабильность голоса по амплитуде (мерцание) отражает показатель shimmer. В норме он не должен превышать 7%. Высокие значения shimmer свидетельствуют о невозможности поддерживать периодические колебания голосовыми складками и присутствии турбулентного шума.

В различных программах могут быть представлены многообразные показатели соотношения шумовых и гармонических компонентов в спектре голоса. Так, в программе LingWaves это величина гортанно-шумового коэффициента (GNE – glottal to noise expiration ratio), в программе MDVP – ряд показателей, таких как соотношение шумовых и гармонических компонентов NHR (noise-to-harmonic ratio), индекс турбулентности VTI (voice turbulence index) и индекс мягкости фонации SPI (soft phonation index), которые отличаются особенностями расчета.

Метод компьютерного акустического анализа необходимо применять до и после лечения для определения его эффективности.

## Заключение

Таким образом, фонология, являясь наукой о голосе, имеет давние традиции, многовековую историю и актуальные задачи, соответствующие современному этапу ее развития. Оценка голосовой функции возможна объективными и субъективными методами исследования. Самым доступным для врачей любой специальности является аудиторская оценка голоса, на основании которой врач диагностирует дисфонию и направляет пациента к профильному специалисту. Видеостробоскопия позволяет увидеть колебания голосовых складок и субъективно оценить показатели вибраторного цикла. В то же время акустический анализ голоса представляет голосовую функцию в субъективном выражении в виде диаграмм и в объективном виде – цифровых значениях. Эти методы диагностики взаимно дополняют друг друга и создают максимально объективное представление о голосе и его изменениях.

**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 автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's 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. Василенко Ю.С. Голос. Фонологические аспекты. М.: Дипак, 2013 [Vasilenko Iu.S. Golos. Foniatricheskie aspekty. Moscow: Dipak, 2013 (in Russian)].
2. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Otorinolaringologiya: natsionalnoe rukovodstvo. Pod red. V.T. Pal'chuna. Moscow: GEOTAR-Media (in Russian)].
3. The recommendations of the European Union by phoniatrics for the assessment of voice disorders. Prague, 1978.
4. Степанова Ю.Е., Корень Е.Е., Готовыхина Т.В. Клинико-диагностический алгоритм работы врача-оториноларинголога с профессионалами голоса. *Российская оториноларингология*. 2019;1:116-23 [Stepanova YuE, Koren' EE, Gotovyakhina TV. Clinical and diagnostic algorithm for otorhinolaryngologist's work with voice professionals. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;1:116-23 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-1-116-123
5. Abitbol J. Atlas of laser voice surgery. San Diego: Singular, 1995.
6. Ермолаев В.Г., Лебедева Н.Ф., Морозов В.П. Руководство по фонологии. Ленинград: Медицина. Ленинградское отделение, 1970 [Ermolayev VG, Lebedeva NF, Morozov VP. Rukovodstvo po foniatrii. Leningrad: Meditsina. Leningradskoe otdelenie, 1970 (in Russian)].
7. Stachler RJ, Francis DO, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol – Head Neck Surg*. 2018;158(1):1-42. DOI:10.1177/014599817751030
8. Roy N, Merril RM, Thibeault S, et al. Prevalence of voice disorders in teachers and general population. *J Speech Lang Hear Res*. 2004;47(2):281-93. DOI:10.1044/1092-4388(2004)023
9. Плешков И.В., Анникеева З.И. Заболевания голосового аппарата у вокалистов и представителей речевых профессий. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2003 [Pleshkov IV, Anikeeva ZI. Zabolovaniia golosovogo apparata u vokalistov i predstavitelei rechevykh professii. Moscow: GEOTAR-MEDIA, 2003 (in Russian)].
10. Готовыхина Т.В., Степанова Ю.Е., Корень Е.Е. Влияние пандемии Covid-19 на заболеваемость гортани. *Российская оториноларингология*. 2022;4:29-34 [Gotovyakhina TV, Stepanova YuE, Koren' EE. Impact of Covid-19 on laryngeal morbidity. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;4:29-34 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-4-29-34
11. Veltner Ch, Kleinsasser N, Joa P, et al. Detection of hormone receptors in the human vocal fold. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(10):1239-44. DOI:10.1007/s00405-008-0632-x
12. Максимов И. Фонология. М.: Медицина, 1987 [Maksimov I. Foniatriia. Moscow: Meditsina, 1987 (in Russian)].
13. Морозов В.П. Искусство резонансного пения. Основы резонансной теории и техники. М., 2008 [Morozov VP. Iskusstvo rezonansnogo peniia. Osnovy rezonansnoi teorii i tekhniki. Moscow, 2008 (in Russian)].
14. Пискунов Г.З., Анготоева И.Б., Исабаева Н.В. Функциональное состояние гортани у пациентов с искривлением носовой перегородки. *Клинический вестник*. 2013;1:58-62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19863118>. Ссылка активна на 07.02.2023 [Piskunov GZ, Angotoeva IB, Isabaeva NV. Functional state of the larynx in patients with the deviated nasal septum. *Klinicheskii vestnik*. 2013;1:58-62. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19863118>. Accessed: 07.02.2023 (in Russian)].
15. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Аветисян Э.Е. Функциональное состояние гортани у пациентов с хроническим тонзиллитом (аналитический обзор). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):36-47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32721453>. Ссылка активна на 07.02.2023 [Svistushkin VM, Starostina SV, Avetisyan EE. Functional state of the larynx in patients with chronic tonsillitis (analytical review). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018;24(1):36-47. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32721453>. Accessed: 07.02.2023 (in Russian)].
16. Романенко С.Г., Павлихин О.Г. Лечебная тактика при хроническом тонзиллите у вокалистов. *Вестник оториноларингологии*. 2010;2:60-2. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17754514>. Ссылка активна на 07.02.2023 [Romanenko SG, Pavlihin OG. Lechebnaia taktika pri khronicheskom tonzillite u vokalistov. *Vestnik otorinolaringologii*. 2010;2:60-2. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17754514>. Accessed: 07.02.2023 (in Russian)].
17. Lim JY, Lim SE, Choi SH, et al. Clinical characteristics and voice analysis of patients with mutational dysphonia: clinical significance of diplophonia and closed quotients. *J Voice*. 2007;21(1):12-9. DOI:10.1016/j.jvoice.2005.10.002
18. Hari Kumar KVS, Garg A, Ajai Chandra NS, et al. Voice and endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):590-4. DOI:10.4103/2230-8210.190523
19. Степанова Ю.Е., Артиушкин С.А., Готовыхина Т.В. Заболевания гортани у лиц голосоречевых профессий. СПб., 2018 [Stepanova IuE, Artiushkin SA, Gotovyakhina TV. Zabolovaniia gortani u lits golosorechevykh professii. Saint Petersburg, 2018 (in Russian)].
20. Степанова Ю.Е., Швалев Н.В. Применение видеостробоскопии для диагностики, лечения функциональных и органических заболеваний гортани: пособие для врачей. СПб., 2000. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41216489>. Ссылка активна на 07.02.2023 [Stepanova YuE, Shvalev NV. The use of videostroboscopy for the diagnosis, treatment of functional and organic diseases of the larynx: a manual for doctors. Saint Petersburg, 2000. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41216489>. Accessed: 07.02.2023 (in Russian)].
21. Dejonckere PH. Perceptual and laboratory assessment of dysphonia. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(4):731-50. DOI:10.1016/S0030-6665(05)70240-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Острая вестибулопатия смешанного генеза. Клинический случай из практики вестибулолога

С.В. Лиленко✉, Д.С. Луппов

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

## Аннотация

Одними из самых тревожных (по остроте развития симптоматики) и затруднительных (по определению уровня поражения) являются пациенты с острой вестибулопатией. При этом приемы традиционного отоневрологического осмотра нередко не позволяют удостовериться в причине неожиданно возникших расстройств равновесия. С целью определения степени декомпенсации вестибулярной функции и выработки тактики срочного лечения в ФГБУ СПб НИИ ЛОР применяют как скрининг-пробы, включенные в «Вестибулярный паспорт», так и тесты с привлечением компьютеризированных методик вестибулометрии. На примере клинического наблюдения подробно рассмотрены способы оценки глазодвигательных и постуральных реакций. Продемонстрирована высокая диагностическая значимость результатов инструментальной вестибулометрии с применением очков Frenzel, поролонового мата, компьютерной электроокулографии, видеоокулографии и компьютерной динамической постурографии. Показана лечебная тактика ведения пациента с острой вестибулопатией смешанного генеза.

**Ключевые слова:** острая вестибулопатия, вестибулярный нейронит, ототоксичность, вестибулотоксичность, аминогликозиды, вестибулярный паспорт, очки Frenzel, электроокулография, видеоокулография, динамическая постурография

**Для цитирования:** Лиленко С.В., Луппов Д.С. Острая вестибулопатия смешанного генеза. Клинический случай из практики вестибулолога. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):194–197. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202100

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## CASE REPORT

# Acute mixed vestibulopathy. History case from the vestibulologist practice. Case report

Sergei V. Lilenko✉, Dmitry S. Luppov

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

## Abstract

Patients with acute vestibulopathy are among the most uneasy (in terms of severity of symptoms) and challenging (in terms of determining the level of damage). At the same time, the methods of traditional otoneurological examination often do not allow to reveal the cause of unexpected balance disorders. In order to determine the degree of vestibular function decompensation and develop the tactic for the urgent treatment, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech uses both screening methods included in the Vestibular Passport and computerized vestibulometry techniques. Methods of oculomotor and postural reactions assessment are described in details using the example of case history. The high diagnostic significance of the results of instrumental vestibulometry using the Frenzel glasses, foam pad, computer electrooculography, video oculography and computer dynamic posturography is demonstrated. The therapeutic tactics of managing a patient with acute mixed vestibulopathy is shown.

**Keywords:** acute vestibulopathy, vestibular neuronitis, ototoxicity, vestibulotoxicity, aminoglycosides, vestibular passport, Frenzel glasses, electrooculography, videooculography, dynamic posturography

**For citation:** Lilenko SV, Luppov DS. Acute mixed vestibulopathy. History case from the vestibulologist practice. Case report. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):194–197. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202100

## Введение

Остро возникшие вестибулярные расстройства (головокружение, постуральная неустойчивость, тошнота/рвота) могут быть вызваны разными причинами. Внезапное появление этих жалоб у пациента, перенесшего в недавнем прошлом воспалительный процесс, локализованный где-либо в организме, за исключением уха и головного мозга, позволяет заподозрить вестибулярный нейронит. Такого рода симптоматика, совпадающая с приемом ототоксичных лекарственных препаратов, может быть обусловлена острым вестибулотоксикозом.

Однократный эпизод вестибулярного нейронита представляет собой острый периферический вестибулярный синдром без признаков поражения центральной нервной

системы и периферической части слухового анализатора [1]. Чаще всего развитие вестибулярного нейронита ассоциировано с предшествующей вирусной инфекцией (вирус простого герпеса или вирус ветряной оспы). Вестибулярный нейронит обусловлен токсико-инфекционным поражением вестибулярной порции преддверно-улиткового нерва и/или ганглия преддверия [2].

Острый периферический вестибулярный синдром может возникнуть также вследствие воздействия токсических субстанций на внутреннее ухо [3, 4]. Ототоксикоз с большой степенью вероятности может развиваться вследствие применения аминогликозидных антибиотиков, которые используют для лечения бактериальных инфекций [5]. Как показала клиническая практика, такие антибиотики, как дигидро-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лиленко Сергей Васильевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. вестибулярной лаборатории ФГБУ СПб НИИ ЛОР.  
E-mail: lilenkoservey@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9858-5219

**Луппов Дмитрий Степанович** – аспирант ФГБУ СПб НИИ ЛОР.  
E-mail: dmitryluppov.ent@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3022-1499

✉ **Sergei V. Lilenko** – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: lilenkoservey@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9858-5219

**Dmitry S. Luppov** – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech.  
E-mail: dmitryluppov.ent@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3022-1499

**Таблица 1. Вестибулярный паспорт (глазодвигательные и постуральные реакции)**

Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.  
Пациент К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия)

Правая сторона		Левая сторона
-	Рефиксация взора после поочередного прикрывания глаз	-
-	Дисметрия произвольных саккад	-
-	Нарушение зрительного прослеживания	-
-/+	<b>Нерегулярный (с частотой до 8 ударов за 10 с), мелкоамашистый, левонаправленный спонтанный нистагм (на свету/с очками Frenzel)</b>	-/++
+	Покачивание в позе Romberg (на поролоновом мате, глаза закрыты)	+
90°	<b>Поворот в тесте Unterberger</b>	-

Примечание. Значимые патологические признаки выделены полужирным шрифтом.

**Рис. 1. Тест Unterberger. Положение пациента на начало обследования (слева) и после выполнения 30 шагов (справа).**

Поворот на 90° направо.

Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.

П-т К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия).



стрептомицины, неомицин, канамицин, являются более токсичными по отношению к рецепторам улитки и поэтому чаще приводят к возникновению слуховых расстройств. Вместе с тем аминогликозиды новых поколений (гентамицин, тобрамицин, амикацин) поражают в первую очередь скопления нейроэпителия в неслуховой части ушного лабиринта, что сопровождается нарушениями равновесия, т.е. могут приводить к развитию вестибулотоксикоза [6, 7]. Вероятнее всего, ототоксическая субстанция, проникая через гематолабиринтный барьер, вызывает вначале нарушение функционирования, а затем – дегенерацию сенсорного эпителия вестибулярного аппарата и/или клеток органа Corti, а также волокон преддверно-улиткового нерва [8].

С целью дифференциальной диагностики периферического и центрального острого вестибулярного синдрома обязательным является применение очков Frenzel и видеоокулографии в различных вестибулярных тестах [9]. Так, при вестибулярном нейроните с вовлечением нижней части вестибулярного нерва выявляют многонаправленный спонтанный нистагм [10], что подтверждает высокую чувствительность этих аппаратных методик вестибулометрии. Горизонтальный спонтанный нистагм, зарегистрированный с помощью методики электроокулографии, является кардинальным признаком острых вестибулярных расстройств [11].

Лечение пациентов с острым вестибулярным синдромом осуществляется в амбулаторных или стационарных условиях с использованием симптоматической и патогенети-

ческой медикаментозной терапии, а также приемов вестибулярной реабилитации.

С целью демонстрации современного подхода к диагностической и лечебной тактике ведения пациента с острой вестибулопатией представлено следующее клиническое наблюдение.

### Клинический случай

Пациент К-ов, 41 год, обследован в вестибулярной лаборатории ФГБУ СПб НИИ ЛОР по поводу остро возникших (16 дней назад) покачиваний тела направо-налево, особенно при ходьбе и поворотах головы и тела в разные стороны, стабильно сохраняющихся на фоне ежедневного приема препаратов бетагистина дигидрохлорид (Бетагистин) и этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол). Медикаментозная терапия назначена неврологом поликлиники, направившим пациента на консультацию вестибулолога. За 2 нед до появления расстройств равновесия проходил стационарное лечение по поводу острой бронхопневмонии (в том числе получил курс аминогликозидного антибиотика амикацин).

Учитывая неопределенный уровень поражения вестибулярной системы и возможный смешанный (инфекционный и дегенеративный) генез заболевания, проведено комплексное инструментальное вестибулометрическое обследование пациента.

В рамках первичного отоневрологического осмотра больному выполнены тесты, которые внедрены в практику вестибулометрического обследования в ФГБУ СПб НИИ ЛОР [12, 13].

Результаты скрининг-тестирования состояния вестибулярной функции приведены в табл. 1.

Отсутствие признаков нарушения саккадического и следящего взора фактически исключает центральный уровень поражения вестибулярной системы.

Явные признаки декомпенсированного состояния течения вестибулярной дисфункции обнаружены при анализе наличия спонтанного нистагма и при оценке динамического равновесия.

С помощью очков Frenzel зарегистрирован (при всех пяти позициях взора) левонаправленный спонтанный нистагм с усилением при взгляде в сторону быстрого компонента.

В тесте Unterberger выявлено нарушение динамического равновесия с отклонением тела в сторону медленного компонента спонтанного нистагма (рис. 1).

Такое сочетание патологических признаков позволяет предположить периферический уровень поражения вестибулярной системы.

Кардинальный признак декомпенсированного состояния вестибулярной системы, а именно спонтанный нистагм, обнаружен также при обеих компьютеризированных методиках оценки глазодвигательных реакций. При этом с точки зрения вероятности выявления спонтанного нистагма чувствительность и демонстративность этих способов гораздо выше, чем очков Frenzel.

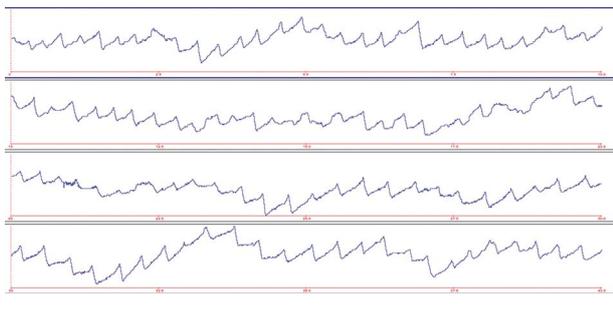
При электроокулографии зарегистрирован (при закрытых глазах) достаточно регулярный многонаправленный спонтанный нистагм: вертикальный, бьющий вверх, 3-й степени и горизонтальный, бьющий влево (при взоре прямо и направо).

На рис. 2 и 3 показаны 40-секундные электронистаграммы в двух из 18 необходимых проб теста на наличие горизонтального и вертикального спонтанного нистагма.

При видеоокулографии зарегистрирован (в темноте с открытыми глазами при всех пяти позициях взора) регулярный разной амплитуды многонаправленный (вертикальный, бьющий вверх, 3-й степени и горизонтальный, бьющий влево, 3-й степени) спонтанный нистагм. Подавление нистагменных реакций при зрительной фиксации полное (для вертикального нистагма) и существенно выраженное (для горизонтального нистагма).

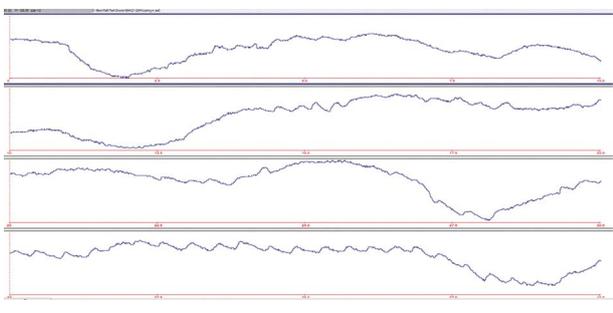
**Рис. 2. Электронистагмограмма (закрытые глаза, взор прямо).**

Регулярный левонаправленный спонтанный нистагм.  
 Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.  
 П-т К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия).



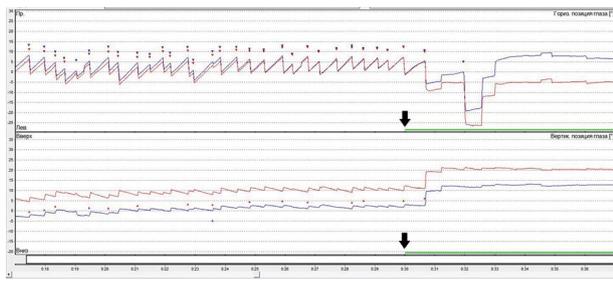
**Рис. 3. Электронистагмограмма (закрытые глаза, взор прямо).**

Нерегулярный вертикальный, бьющий вверх, спонтанный нистагм.  
 Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.  
 П-т К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия).



**Рис. 4. Видеонистагмограмма: в темноте с открытыми глазами, взор прямо с введением периода фиксации взгляда прямо вверх (указано стрелкой).**

Многонаправленный (бьющий влево и вверх) спонтанный нистагм, полностью подавляющийся фиксацией взгляда.  
 Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.  
 П-т К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия).



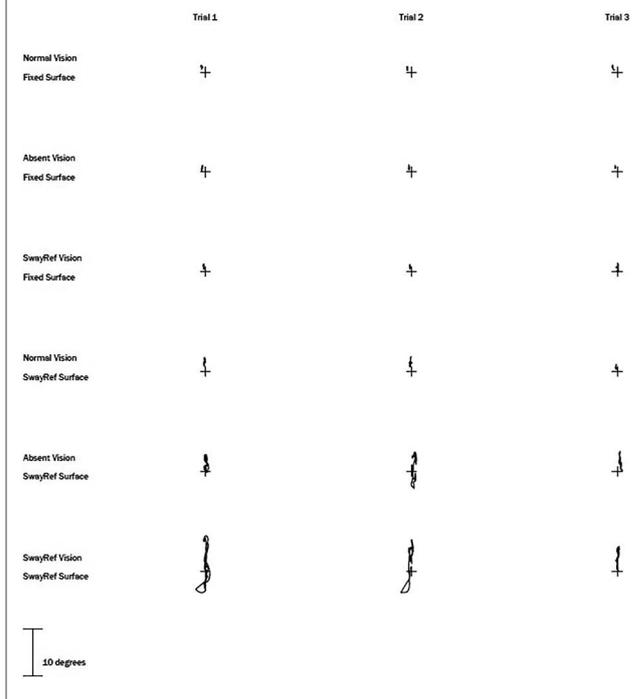
В качестве иллюстрации высокой чувствительности и диагностической значимости видеонистагмографии приведен фрагмент записи (с 17 по 37-ю секунду) в тесте на наличие спонтанного нистагма (рис. 4).

В тесте сенсорной организации с применением компьютерной динамической постурографии (рис. 5 и 6) получены следующие патологические признаки:

- нестабильные смещения общего центра тяжести тела обнаружены в пробах 3/3 (на неподвижной платформе с возможными покачиваниями стенок кабины) и 5/2 (на возможно мобильной платформе при закрытых глазах);
- смещения тела, достигающие падения, обнаружены во всех попытках 6-го процедурного условия (на возможно мобильной платформе с возможными покачиваниями стенок кабины);

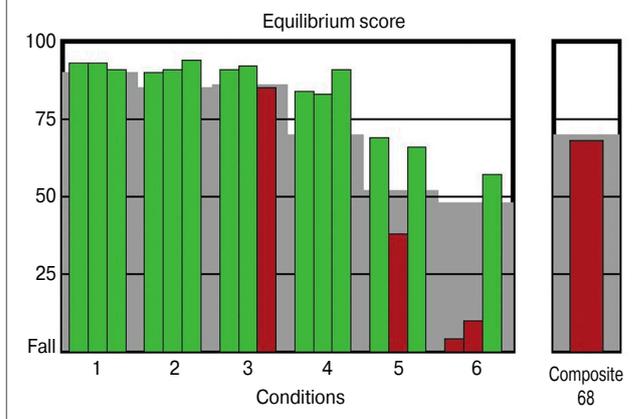
**Рис. 5. Тест сенсорной организации при компьютерной динамической постурографии.**

Траектории отклонений общего центра тяжести тела.  
 Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.  
 П-т К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия)



**Рис. 6. Тест сенсорной организации при компьютерной динамической постурографии.**

Величины индекса устойчивости (%).  
 Диагноз: Острая вестибулопатия смешанного генеза.  
 П-т К-ов, 41 год (16-е сутки от начала нарушений равновесия).



- величина сводного индекса устойчивости не превышает 68% при минимально допустимом значении 70%.

Таким образом, при инструментальной вестибулометрии у пациента с острой вестибулопатией выявлены объективные признаки декомпенсированного состояния вестибулярной функции, а именно: спонтанный нистагм, нарушения постурального контроля. Уже при первичном отоневрологическом осмотре отмечена важная особенность. Векториальность направления горизонтальной составляющей спонтанного нистагма (левонаправленный) и отклонения при ходьбе на месте с закрытыми глазами (поворот направо) свидетельствуют о периферическом уровне поражения. Благодаря высокой чувствительности электронистагмографии и видеонистагмографии зарегистрирована как горизонтальная, так и вертикальная составляющая спонтанного нистагма, что говорит о глубине

поражения вестибулярного ганглия и/или вестибулярного нерва. При динамической постурографии выявлены проявления нарушения функционирования вестибулярной (в первую очередь), зрительной и соматосенсорной систем.

Выяснение причин вестибулярной дисфункции, в том числе острой, должно происходить путем исключения одной/нескольких из 5 возможных, а именно:

- 1) сосудистые нарушения (артериального давления, ритма сердца, свертываемости крови) →
- 2) баротравма уха/травма головного мозга →
- 3) неопластические процессы →
- 4) герпетическая инфекция/воспаления уха/**неушные инфекции** →
- 5) **прием ототоксических/вестибулотоксических медикаментов.**

В данном случае вполне вероятным с точки зрения возникновения вестибулярного нейронита является сочетание как воспалительного процесса в легких, так и применение для лечения этого заболевания аминогликозидного антибиотика (амикацин). По счастью для пациента, этот облигатный ототоксин не вызвал нарушений слуха.

Пациенту с диагностированной острой вестибулопатией рекомендовано провести (Cito!) курс медикаментозной терапии:

- диазепам 10 мг – 1 таблетка на ночь (до 7 дней);
- дименгидрилат 50 мг – по 1 таблетке утром и днем (до 10 дней);
- ацетазоламид (Диакарб) 0,25 г – 1 таблетка утром (через день) №5–7;
- калия и магния аспарагинат (Аспаркам) – по 1 таблетке 2 раза день (14 дней) с обязательной отменой препарата бетатагистина дигидрохлорид (Бетагистин).

## Заключение

Продемонстрированный случай остро возникших расстройств равновесия у пациента трудоспособного возраста демонстрирует корректную диагностическую и лечебную тактику с позиций современной отоневрологии.

При отсутствии компьютеризированных методик вестибулометрии обязательным следует считать выполнение проб в рамках «Вестибулярного паспорта».

Необходимое (с точки зрения установления окончательного диагноза) применение компьютеризированных методик анализа глазодвигательных и постуральных реакций значимо увеличивает возможности топической диагностики при острой вестибулопатии.

Лечение при острых расстройствах равновесия должно быть безотлагательным и симптоматическим с назначением медикаментов, обладающих анксиолитическим, гистаминолитическим и дегидратационным эффектами.

Приведенный случай острой вестибулопатии смешанного генеза, возможно связанный и с вестибулотоксическим эффектом аминогликозидного антибиотика, подчеркивает высокий риск назначения такого рода препаратов в практике пульмонолога, терапевта, гинеколога, уролога, хирурга, инфекциониста при плановом лечении воспалительных заболеваний.

**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 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. Strupp M, Bisdorff A, Furman J, et al. Acute unilateral vestibulopathy/vestibular neuritis: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2022;32(5):389-406. DOI:10.3233/VES-220201
2. Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol.* 2009;29(5):509-19. DOI:10.1055/s-0029-1241040
3. Павлюшина Е.М., Морозова С.В. Диагностика и лечение ототоксических кохлеовестибулярных расстройств. *PMJ.* 2014;22(9):670-2 [Pavliushina EM, Morozova SV. Diagnostika i lechenie ototoksicheskikh kokhleovestibuliarnykh rasstroiv. *RMZh.* 2014;22(9):670-2 (in Russian)].
4. Watts KL. Ototoxicity: Visualized in Concept Maps. *Semin Hear.* 2019;40(2):177-87. DOI:10.1055/s-0039-1684046
5. Smyth D, Mossman S, Weatherall M, et al. Gentamicin vestibulotoxicity with modern systemic dosing regimens: a prospective study using video-oculography. *Acta Oto-laryngol.* 2019;139(9):759-68. DOI:10.1080/00016489.2019.1637935
6. Selimoglu E. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Curr Pharm Des.* 2007;13(1):119-26. DOI:10.2174/13816120779313731
7. Wright A, Forge A, Kotecha B. Ototoxicity. In: Scott-Brown's Otolaryngology. Ed. AG Kerr. Ed. 6. Vol. 3: Otolaryngology. Oxford: Butterworth-Heinemann Intern. Ed., 1997; pp. 3/20/1-3/20/36.
8. Moodley S, Storbeck C, Gama N. Ototoxicity: A review of South African studies. *S Afr Fam Pract (2004).* 2021;63(1):1-10. DOI:10.4102/safp.v63i1.5187
9. Tsang BKT, Chen ASK, Paine M. Acute evaluation of the acute vestibular syndrome: differentiating posterior circulation stroke from acute peripheral vestibulopathies. *Intern Med J.* 2017;47(12):1352-60. DOI:10.1111/imj.13552
10. Kim JS, Kim HJ. Inferior vestibular neuritis. *J Neurol.* 2012;259:1553-60.
11. Möhwald K, Hadzhikolev H, Bardins S, et al. Health-related quality of life and functional impairment in acute vestibular disorders. *Eur J Neurol.* 2020;27(10):2089-98. DOI:10.1111/ene.14318
12. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика. СПб.: РИА-МИА, 2005; с. 128 [Lilenko SV, Ivanov IuK, Sitnikov VP. Rasstroivstva ravnovesija. Chast' I: Etiopatogenez i diagnostika. Saint Petersburg: RIA-MIA, 2005; p. 128 (in Russian)].
13. Лиленко С.В., Аникин И.А., Хамгускеева Н.Н. Острая периферическая вестибулярная дисфункция: диагностическая и лечебная тактика. *Медицинский совет.* 2020;6:114-21 [Lilenko SV, Anikin IA, Khamgushkeeva NN. Acute peripheral vestibular dysfunction: diagnostics and treatment. *Medical Council.* 2020;6:114-21 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-6-114-121

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023

# Алгоритм отбора пациентов на кохлеарную имплантацию. Лекция для врачей

С.В. Левин✉, Е.А. Левина, В.Е. Кузовков, И.В. Королева, В.В. Дворянчиков

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

## Аннотация

В настоящее время в мире существует множество методов восстановления слуха у человека, но, к сожалению, не все они эффективны при тугоухости высокой степени или глухоте. Проведение своевременной реабилитации пациентов с глубокой степенью снижения слуха, особенно в детском возрасте, крайне важно для социальной и психологической адаптации в обществе. У пациентов с большой степенью снижения слуха наиболее эффективным методом лечения является операция кохлеарной имплантации. Проведение этой операции возможно при сохранении анатомии внутреннего уха и проводимости слухового нерва. В данной лекции подробно изложены общие принципы реабилитации пациентов с нарушениями слуха различной этиологии, тактики отбора пациентов для проведения кохлеарной имплантации, что имеет большое значение для выбора способа лечения пациентов с тугоухостью и их психосоциальной адаптации.

**Ключевые слова:** кохлеарная имплантация, отбор, реабилитация, слух, глухота, тугоухость

**Для цитирования:** Левин С.В., Левина Е.А., Кузовков В.Е., Королева И.В., Дворянчиков В.В. Алгоритм отбора пациентов на кохлеарную имплантацию. Лекция для врачей. Consilium Medicum. 2023;25(3):198–203. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202108

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## LECTURE

# Algorithm for selecting patients for cochlear implantation. Lecture for physicians

Sergey V. Levin✉, Elena A. Levina, Vladislav E. Kuzovkov, Inna V. Koroleva, Vladimir V. Dvorianchikov

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

## Abstract

At the present stage in the world there are many methods for restoring hearing in humans, but, unfortunately, not all methods are effective for high-grade hearing loss or deafness. Carrying out timely rehabilitation of patients with a deep degree of hearing loss, especially in childhood, is extremely important for social and psychological adaptation in society. In patients with severe hearing loss, cochlear implant surgery is the most effective treatment. This operation is possible while maintaining the anatomy of the inner ear and the conduction of the auditory nerve. This lecture details the general principles of rehabilitation of patients with hearing impairments of various etiologies, the tactics of selecting patients for cochlear implantation, which is of great importance for choosing a method for treating patients with hearing loss and their psychosocial adaptation.

**Keywords:** cochlear implantation, selection, rehabilitation, hearing, deafness, hearing loss

**For citation:** Levin SV, Levina EA, Kuzovkov VE, Koroleva IV, Dvorianchikov VV. Algorithm for selecting patients for cochlear implantation. Lecture for physicians. Consilium Medicum. 2023;25(3):198–203. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202108

Около 360 млн человек – это 5% всего населения мира – являются инвалидами по слуху. Безусловно, высокотехнологичные возможности современной микрохирургии, в том числе в сочетании с имплантируемыми системами, позволяют успешно реабилитировать пациентов с кондуктивной тугоухостью [1, 2]. Тем не менее сен-

соневральная тугоухость встречается значительно чаще. К сожалению, лечебные мероприятия, генная терапия, использование стволовых клеток по-прежнему не получили широкого применения [1, 3, 4]. Важно отметить, что речевые зоны головного мозга максимально интенсивно формируются до 3-летнего возраста ребенка. Позднее и

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Левин Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: megalor@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9770-7739

**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

**Кузовков Владислав Евгеньевич** – д-р мед. наук, зам. дир. по инновационной деятельности ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: v\_kuzovkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2581-4006

**Королева Инна Васильевна** – д-р психол. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: prof.inna.koroleva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8909-4602

**Дворянчиков Владимир Владимирович** – д-р мед. наук, проф., засл. врач России, дир. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: 3162256@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0925-7596

✉ **Sergey V. Levin** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: megalor@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9770-7739

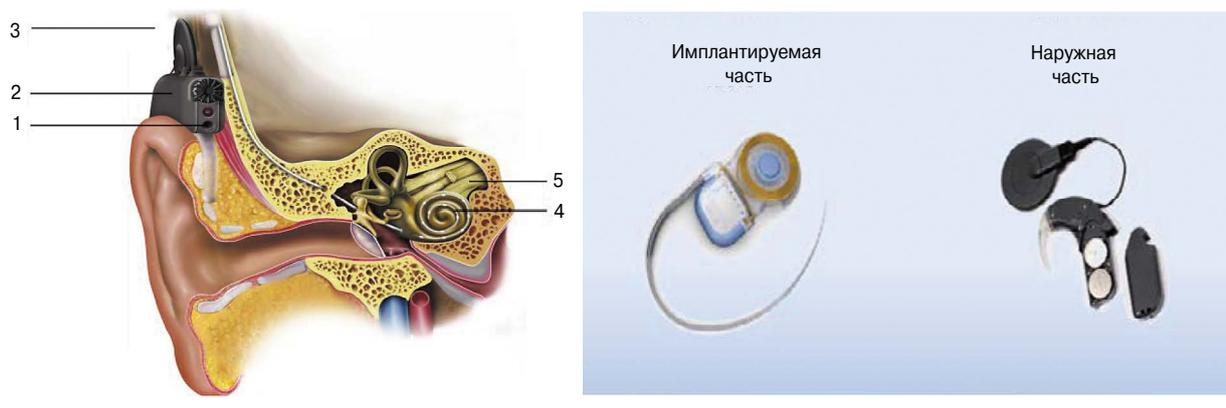
**Elena A. Levina** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: xramoval@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0285-6526

**Vladislav E. Kuzovkov** – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: v\_kuzovkov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2581-4006

**Inna V. Koroleva** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: prof.inna.koroleva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8909-4602

**Vladimir V. Dvorianchikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: 3162256@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0925-7596

**Рис. 1. Схема расположения наружной и внутренней части импланта: 1 – микрофон, 2 – речевой процессор, 3 – передатчик, 4 – электрод, 5 – слуховой нерв.**



неадекватное слухопротезирование приводит к необратимым нарушениям речевого и, соответственно, психического развития ребенка [1, 5]. На сегодняшний день не возникает сомнений, что кохлеарная имплантация (КИ) является наиболее эффективным методом реабилитации глухих детей и взрослых. Во многом эффективность реабилитационных мероприятий зависит от своевременной и адекватной организации процесса отбора пациентов на КИ. В процессе отбора необходимо получить ответы на главные вопросы: является ли пациент кандидатом на КИ по состоянию слуха, целесообразно ли для него проведение операции, какова перспективность использования КИ для восприятия речи и других звуков.

Существует большое число классификаций нарушений слуха:

По локализации нарушения:

- кондуктивная;
- сенсоневральная;
- ретрокохлеарная;
- центральные нарушения слуха.

По степени тяжести [1, 4, 5]:

- умеренные нарушения слуха (1–2-я степень тугоухости);
- выраженные нарушения слуха (3-я степень тугоухости);
- тяжелые нарушения слуха (4-я степень тугоухости).

По времени возникновения:

- долингвальные нарушения слуха (возникающие до развития речи, до 2 лет);
- прелингвальные нарушения слуха (возникающие в период развития речи, с 2 до 5 лет);
- постлингвальные нарушения слуха (возникающие после развития речи).

Наиболее частой причиной тяжелых нарушений слуха является сенсоневральная тугоухость – нарушение слуха вследствие поражения звуковоспринимающего аппарата слуховой системы – волосковых клеток улитки и слухового нерва [1, 3–5]. В большинстве случаев данное заболевание является генетически детерминированным и проявляется в раннем периоде развития ребенка [1, 5–7]. У 10–15% детей с сенсоневральной тугоухостью это приводит к тяжелой степени тугоухости. Ограничение возможности восприятия звуков в долингвальный или прелингвальный периоды развития речи неизбежно ведет к выраженной задержке слухоречевого развития ребенка, пониманию речи окружающих, нарушению коммуникативных навыков, социализации человека. Важно помнить, что формирование основных процессов, связанных с пониманием речи окружающих и собственной устной речи, заканчивается у ребенка к 5–7 годам [1, 5].

В связи с этим невозможно переоценить значение ранней диагностики нарушений слуха у детей раннего возраста. С 2008 г. в перечень обязательных мероприятий в рамках скрининга новорожденного включается исследование

слуха. Для проверки слуха у новорожденных применяют метод задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ОАЭ). Это объективный метод исследования слуха, позволяющий оценить функцию наружных волосковых клеток внутреннего уха. Отсутствие задержанной вызванной ОАЭ свидетельствует о нарушении слуховой функции – снижении порогов слуха более чем на 30 дБ кондуктивного или сенсоневрального происхождения [1, 5].

При отрицательном результате ребенок направляется на дополнительное обследование – регистрацию коротколатентных вызванных потенциалов ствола мозга, тимпанометрию.

При обнаружении снижения слуховой функции слухопротезирование осуществляется в максимально ранние сроки (оптимально – до 6 мес). Позднее слухопротезирование необратимо ведет к нарушению развития речи, понимания речи, затруднению общения среди слышащих, трудностям в обучении и образовании и, как следствие, отставанию в развитии. При слухопротезировании детей используются многоканальные цифровые слуховые аппараты воздушного проведения с мощностью, соответствующей снижению слуха ребенка. При двухстороннем снижении слуха оптимально бинауральное ношение слуховых аппаратов [1, 4, 5, 8, 9]. Очень важен адекватный подбор индивидуальных внутриушных вкладышей: для качественной работы слухового аппарата необходимо полное прилегание внутриушной части вкладыша к стенкам наружного слухового прохода, даже небольшие «щели» будут давать искажение звука и мешать восприятию речи. Так как ухо ребенка быстро растет, необходимо менять внутриушные вкладыши каждые 6 мес. Помимо постоянного ношения слухового аппарата следует обратить внимание на регулярные занятия с сурдопедагогом для развития у ребенка понимания речи и собственной речи.

В случае обнаружения у пациента 4-й степени снижения слуха рекомендуется пройти обследование по программе КИ [1, 4, 5].

### Кохлеарная имплантация

КИ – это система мероприятий, направленная на восстановление слуха у пациентов с сенсоневральной тугоухостью и глухотой [1, 5]:

- аппаратная составляющая (кохлеарный имплант и процессор);
- врачебная составляющая (операция КИ, настройки);
- психолого-педагогическая составляющая (занятия с ребенком и родителями).

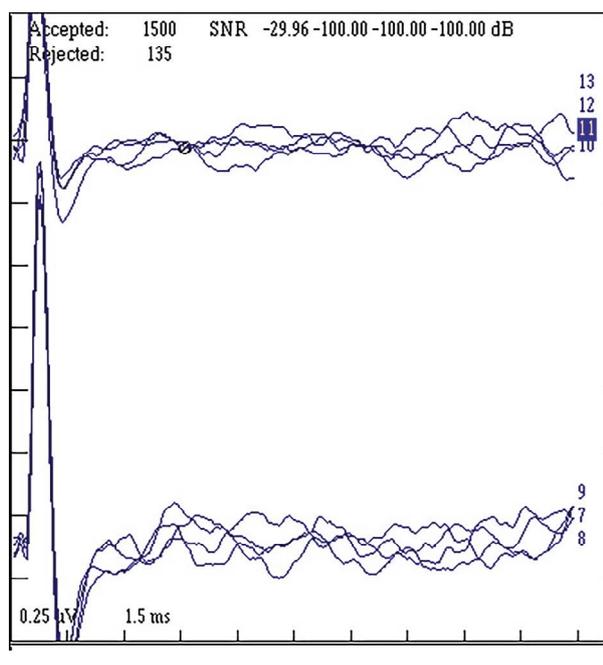
### Принцип работы кохлеарного импланта

КИ – разновидность слухопротезирования. Принцип работы кохлеарного импланта заключается в передаче преобразованного звукового сигнала от микрофона к слуховому нерву, минуя остальные структуры уха. При этом происходит преобразование звукового сигнала в электрический.

Рис. 2. Принцип работы кохлеарного импланта.



Рис. 3. При нарушениях слуха 4-й степени стволые вызванные потенциалы не регистрируются при максимальной интенсивности сигнала 103 дБ по отношению к нормальному порогу слышимости.



Кохлеарный имплант обеспечивает возможность слышать даже тихие звуки во всем диапазоне частот.

**Наружная часть** кохлеарного импланта включает микрофон, звуковой процессор, батарейный отсек, передатчик сигнала и энергии для функционирования импланта.

**Имплантируемая часть** содержит приемник сигнала от звукового процессора, цепочку активных электродов для стимуляции улитки и референтный электрод (рис. 1).

**Речь и другие звуки** улавливаются микрофоном и передаются процессору импланта (рис. 2).

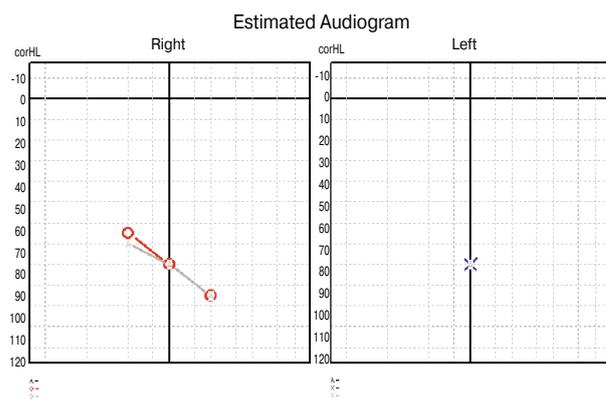
1. Процессор обрабатывает данные, полученные с микрофона, и генерирует последовательности импульсов для каждого электрода кохлеарного импланта.
2. Передающая антенна передает закодированные импульсы через кожу головы к кохлеарному импланту.
3. Приемник передает импульсы в улитку к электродам.
4. Электроды стимулируют короткие отростки и тела нейронов слухового нерва.
5. Слуховой нерв передает звуковую информацию центральным отделам слуховой системы.

### Обследование пациентов на КИ включает:

#### Аудиологическое обследование:

- Тональная пороговая аудиометрия.
- Акустическая импедансометрия. Метод включает проведение тимпанометрии – оценки состояния барабанной перепонки и акустической рефлексометрии – исследования.

Рис. 4. Пример регистрации ASSR.

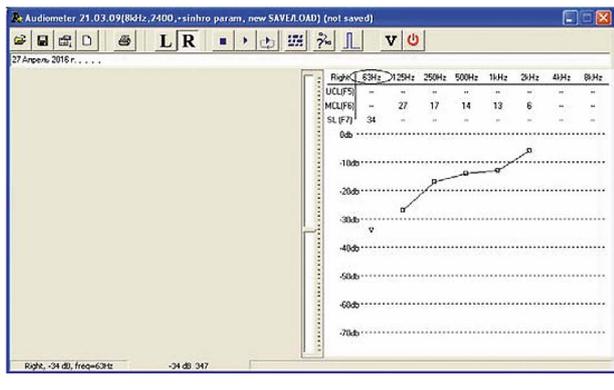


- Регистрация вызванной ОАЭ. Данное исследование проводится с целью оценки состояния волоскового аппарата улитки внутреннего уха.
- Регистрация коротколатентных стволых вызванных потенциалов мозга – объективная методика, позволяющая оценить состояние слуховой функции от спирального ганглия до кохлеарных ядер ствола головного мозга (рис. 3).
- Регистрация частотно модулированных потенциалов мозга (ASSR). Результатом проведения регистрации данного вида потенциалов является расчетная аудиограмма, зарегистрированная в диапазоне частот 500, 1000, 2000, 4000 Гц (рис. 4).
- Электрофизиологическое тестирование (рис. 5) сохранности слухового нерва (промонториальный тест). Данный вид тестирования проводится у взрослых постлингвальных пациентов, имеющих большой период снижения слуха, перенесших травму головного мозга, височной кости, менингит, нарушения мозгового кровообращения, системные аутоиммунные заболевания. **Цель исследования** – оценить состояния электровозбудимости волокон слухового нерва. При этом электрод устанавливается на промонториуме улитки или в наружном слуховом проходе вблизи барабанной перепонки.
- Оценка эффективности слухопротезирования с помощью оптимально настроенных мощных слуховых аппаратов. У взрослых пациентов и подростков проводится оценка разборчивости речи. Критериями отбора пациента являются:
  - разборчивость речи <40% (многосложные слова в открытом выборе);
  - разборчивость речи <20% (односложные слова в открытом выборе).

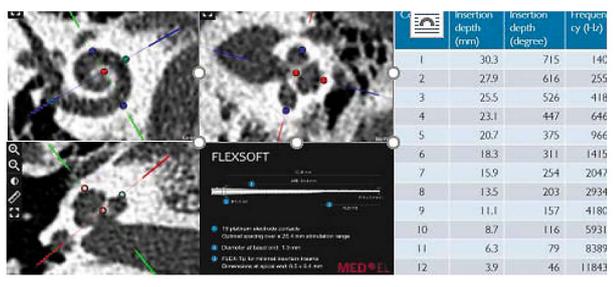
У детей эффективность слухопротезирования является низкой, если:

- пороги слуха в адекватно настроенных слуховых аппаратах на частотах 2000–4000 Гц >55 дБ;
- отсутствие динамики речевого развития в слуховых аппаратах.

**Рис. 5. Результаты тестирования электроаудиометрии.**



**Рис. 6. Расчет глубины введения электрода в улитку перед операцией с помощью программы «Otoplan».**



**Сурдопедагогическое обследование**

Оценка состояния развития слухового и речевого восприятия, уровня сформированности речи и других высших психических функций. В результате обследования прогнозируется перспективность проведения КИ.

**Рентгенологическое обследование**

Компьютерная томография (КТ) височной кости, проводимая для выявления особенностей анатомии улитки и внутреннего слухового прохода (ВСП), должна выполняться на томографах с шагом среза не более 1–1,5 мм [10, 11]. С помощью КТ выявляются следующие особенности структур внутреннего и связанных с ним структур среднего уха:

- отсутствие круглого окна улитки и/или преддверия (нормальный диаметр соответственно 1 и 2 мм);
- аномалии развития улитки (отсутствие выраженных 2,5 завитков), неполное разделение улитки типа 1 и 2;
- аплазия улитки;
- недостаточное развитие или полное отсутствие полукружных каналов;
- гипоплазия/расширение преддверия;
- расширение водопровода преддверия;
- отсутствие разделения между улиткой и ВСП;
- расширение/сужение ВСП;
- аномальное расположение лицевого нерва.

Анализ КТ позволяет хирургу оценить возможность введения носителя электродов кохлеарного импланта в тимпанальную лестницу улитки (ее проходимость), определить наилучшее ухо для проведения имплантации, выбрать оптимальный хирургический подход, прогнозировать возможные интра- и постоперационные осложнения у пациента, а также перспективность развития слухового восприятия с КИ [10, 12–14].

Наличие у пациента полной или значительной оссификации улитки является препятствием для проведения КИ из-за невозможности введения электрода импланта в улитку. Полная или значительная оссификация улитки встречается редко. В большинстве случаев оссификация

затрагивает только базальный отдел улитки. При частичной оссификации улитки возможно проведение операции с использованием стандартной или специально разработанных модификаций цепочки электродов.

У пациентов с врожденной глухотой на КТ могут выявляться различные аномалии внутреннего уха: неполное число завитков улитки, улитка, представляющая единую полость, гипоплазия улитки и др. Таким пациентам может быть проведена КИ, но результаты ее обычно ниже, чем у людей с нормальной анатомией улитки [11, 12, 14]. При мальформациях, проявляющихся в уменьшении размеров улитки, в ряде случаев удается ввести только часть электродов. Поэтому возможность использования моделей имплантов с разной длиной электродной цепочки в таких случаях позволяет получить оптимальный результат [10, 12, 14, 15].

Особое внимание должно быть уделено размеру ВСП – его малый диаметр может быть признаком отсутствия или гипоплазии слухового нерва и противопоказанием для проведения КИ. Диаметр ВСП менее 3 мм является основанием для проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ) мостомозжечковых углов с визуализацией содержимого ВСП и структур перепончатого лабиринта.

При синдроме Michel отсутствуют структуры внутреннего уха. Для таких пациентов используется не КИ, а стволомозговой слуховой имплант.

Для пациентов с синдромом «расширенного вестибулярного водопровода» характерен увеличенный диаметр водопровода, визуализируемый на КТ.

Для пациентов, у которых при проведении КТ выявлены оссификация или аномалия улитки, необходимо выполнить МРТ височных костей в 3 проекциях. В международной практике также обязательно проведение МРТ пациентам со слуховой нейропатией ввиду высокой вероятности наличия у них гипоплазии слухового нерва. Результаты МРТ дополняют данные КТ, поскольку она выявляет наличие в улитке мягкотканых образований, могущих помешать введению цепочки электродов. МРТ позволяет также получить данные о состоянии улитки (наличие жидкости), о наличии/отсутствии опухоли слухового нерва, предлежании сигмовидного синуса, о диаметре, наличии/отсутствии и величине слухового нерва. Есть достоверная корреляция между диаметром слухового/вестибулярного нервов и общим числом нейронов спирального ганглия. Это позволяет рассматривать результаты МРТ в качестве предиктора сохранности волокон слухового нерва и слуховых нейронов у кандидатов на КИ, что особенно важно для пациентов с врожденной аномалией улитки.

Все выявленные особенности улитки важно знать хирургу для принятия решения о возможности введения электродной цепочки в улитку, правильного выбора ее модификации, хирургического доступа во время операции, прогноза хода операции, возможных интра- и постоперационных осложнений у пациента, а также возможностей развития слухового восприятия с КИ.

Именно для данных категорий пациентов разрабатываются специальные программы анализа данных КТ, используемые в отохирургии при предоперационной оценке анатомии среднего и внутреннего уха. Программа «Otoplan» по КТ височной кости в DICOM-формате анализирует индивидуальное строение улитки пациента, автоматически рассчитывает длину тимпанальной лестницы, подбирает оптимальную модель электродной цепочки для конкретного пациента по данным КТ.

На рис. 6 и 7 показан расчет программой «Otoplan» по данным КТ длины спирального канала и планируемое расположение электродов в зависимости от топонотической организации.

У пациентов с перенесенным менингитом и начавшимся процессом облитерации улитки возможен расчет объемов облитерации улитки (см. рис. 7).

Программа также прогнозирует возможные осложнения при проведении хирургической операции.

### Соматический статус пациента

- Перед операцией обязательно оценивается сопутствующая патология, влияющая на проведение операции (патология сердечно-сосудистой, нервной, мочевыводящей системы и т.д.).
- Электроэнцефалография проводится с целью выявления эпилептической активности мозга. Наличие эпилептической активности не является абсолютным противопоказанием для проведения КИ. У детей данные электроэнцефалографии используются для оценки зрелости нервной системы и диагностики психоневрологического статуса ребенка.
- Дуплексное сканирование сосудов шеи и головы.

### Психологическое обследование

Оценка познавательных навыков, способности к обучению и уровня невербального интеллекта.

На основании комплексного диагностического обследования комиссия по отбору больных на высокотехнологичные методы лечения, состоящая из ведущих специалистов учреждения, принимает решение о возможности и целесообразности проведения КИ на бюджетной основе.

### Показания к операции КИ

Согласно письму Минздрава России от 15 июня 2000 г. №2510/6642-32 «О внедрении критериев отбора больных для кохлеарной имплантации, методик предоперационного обследования и прогнозирования эффективности реабилитации имплантированных больных»:

- Двусторонняя глубокая сенсоневральная глухота (средний порог слухового восприятия на частотах 0,5, 1 и 2 кГц более 95 дБ).
- Пороги слухового восприятия в свободном звуковом поле при использовании оптимально подобранных слуховых аппаратов (бинауральное слухопротезирование), превышающие 55 дБ на частотах 2–4 кГц.
- Отсутствие выраженного улучшения слухового восприятия речи от применения оптимально подобранных слуховых аппаратов при высокой степени двусторонней сенсоневральной тугоухости (средний порог слухового восприятия более 90 дБ) не менее 3–4 мес.
- Отсутствие когнитивных расстройств.
- Отсутствие выраженных психологических проблем.
- Отсутствие серьезных сопутствующих соматических заболеваний.
- Наличие активной поддержки со стороны родителей и их готовность к длительному послеоперационному реабилитационному периоду занятий имплантированного пациента с аудиологами и сурдопедагогами.

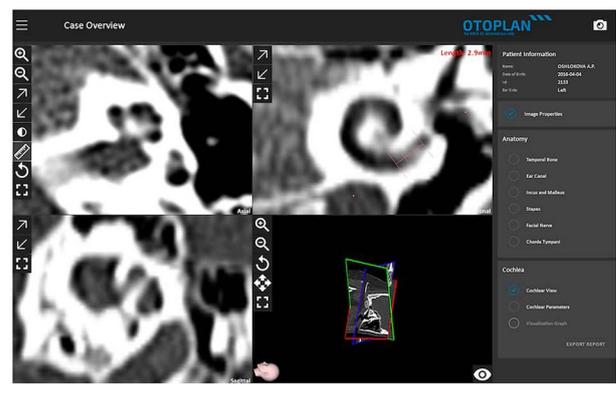
### Противопоказания к КИ:

- Полная или частичная, но значительная облитерация улитки.
- Ретрокохлеарная патология.
- Отрицательные результаты электрофизиологического тестирования.
- Сопутствующие соматические и психические заболевания, препятствующие проведению хирургической операции под общей анестезией и последующей слухоречевой реабилитации.
- Отсутствие мотивации к послеоперационной слухоречевой реабилитации и отсутствие поддержки со стороны местных специалистов и членов семьи.

### Направление пациентов на обследование

Направление больных для проведения КИ в федеральные медицинские учреждения осуществляют руководители ор-

Рис. 7. Измерение объемов облитерации улитки после перенесенного менингита с помощью программы «Otoplan».



ганов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, Минздрав России и его структурные подразделения. Порядок направления граждан на КИ (вид высокотехнологичной медицинской помощи – ВМП) установлен приказом Минздравсоцразвития России №786н от 29 декабря 2008 г. (приложение 7) «Порядок формирования государственного задания на оказание в 2009 году высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации за счет ассигнований федерального бюджета».

### Порядок действий пациента:

- Обратиться к лечащему врачу (сурдологу) по месту жительства.
- В комитет (департамент, управление, министерство) здравоохранения субъекта федерации из лечебного учреждения посылаются: направление руководителя медицинской организации (или уполномоченного должностного лица) по месту наблюдения и (или) лечения больного; выписка из медицинской документации больного, содержащая сведения о состоянии здоровья и проведенном обследовании и лечении, рекомендации о необходимости направления в медицинское учреждение для оказания ВМП, результаты проведенных клинико-диагностических обследований по профилю заболевания; копия документа, удостоверяющего личность гражданина Российской Федерации, с данными о месте его проживания или пребывания; свидетельство обязательного пенсионного страхования одного из родителей или законного представителя (для детей).
- Комиссия субъекта Российской Федерации решает вопрос о наличии (отсутствии) показаний для планового направления больного для оказания ВМП в федеральное медицинское учреждение. Комиссия проходит с привлечением главного штатного или внештатного специалиста органа исполнительной власти субъекта РФ в сфере здравоохранения по профилю заболевания больного.
- Протокол решения Комиссии субъекта РФ направляется в медицинскую организацию, направившую документы больного, и в федеральное медицинское учреждение.
- Медицинское учреждение определяет дату вызова пациента.
- Как правило, все пациенты нуждаются в дополнительном обследовании, после которого Комиссия федерального медицинского учреждения выносит решение о целесообразности проведения КИ.

### Заключение

Развитие высокотехнологичных диагностических возможностей позволяет решить сложную задачу дифференциальной диагностики различных типов нарушений слуха,

разработать комплексную реабилитационную программу, своевременно проводить контроль ее эффективности.

Методы диагностики и реабилитации нарушений слуха непрерывно совершенствуются, внедряются в клиническую практику. Современные высокотехнологичные решения, как в области хирургии, так и диагностики, позволяют значительно расширить возможности оказываемой помощи, увеличить ее эффективность. Это обосновывает необходимость постоянного повышения квалификационного уровня оториноларингологов и сурдологов.

**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. Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина, 2013 [Tavartkiladze GA. Rukovodstvo po klinicheskoi audiologii. Moscow: Meditsina, 2013 (in Russian)].
2. Диаб Х.М.А., Аникин И.А., Кондратчиков Д.С., Хамгущеева Н.Н. Особенности хирургического лечения мальформаций среднего уха. *Российская оториноларингология*. 2013;5:25-30 [Diab KhMA, Anikin IA, Kondratchikov DS, Khamgushkeeva NN. Osobennosti khirurgicheskogo lecheniia mal'formatsii srednego ukha. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2013;5:25-30 (in Russian)].
3. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость – общие принципы медикаментозного подхода. *Consilium Medicum*. 2013;11(15):64-7 [Levina EA. Sensonevral'naia tugoukhost' – obshchie printsipy medikamentoznogo podkhoda. *Consilium Medicum*. 2013;11(15):64-7 (in Russian)].
4. Бобошко М.Ю., Савенко И.В., Гарбарук Е.С., и др. Практическая сурдология. СПб.: Диалог, 2021 [Boboshko Mlu, Savenko IV, Garbaruk ES, et al. Prakticheskaja surdologija. Saint Petersburg: Dialog, 2021 (in Russian)].
5. Королева И.В. Реабилитация глухих детей и взрослых после кохлеарной и стволотомозговой имплантации. СПб.: КАРО, 2016 [Koroleva IV. Reabilitatsiia glukhikh detei i vzroslykh posle kokhlearnoi i stvolotomozgovoi implantatsii. Saint Petersburg: KARO, 2016 (in Russian)].
6. Аносова Л.В., Левина Е.А., Чутко Л.С. Роль нейропротекторной терапии в абилитации детей с сенсоневральной тугоухостью 4 степени после проведения кохлеарной имплантации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;10-2(115):43-6 [Anosova LV, Levina EA, Chutko LS. Rol' neiroprotektornoi terapii v abilitatsii detei s sensonevral'noi tugoukhost'iu 4 stepeni posle provedeniia kokhlearnoi implantatsii. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;10-2(115):43-6 (in Russian)].
7. Левина Е.А., Королева И.В. Исследование факторов риска развития слуховой нейропатии. *Российская оториноларингология*. 2009;1:7-13 [Levina EA, Koroleva IV. Issledovanie faktorov riska razvitiia slukhovoii neiropatii. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2009;1:7-13 (in Russian)].
8. Бобошко М.Ю., Бердникова И.П., Мальцева Н.В. Пути улучшения разборчивости речи при использовании слуховых аппаратов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):21-9 [Boboshko Mlu, Berdnikova IP, Mal'tseva NV. Puti uluchsheniia razborchivosti rechi pri ispol'zovanii slukhovykh apparatov. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):21-9 (in Russian)]. DOI:10.33848/fofiorl23103825-2021-27-1-22-29
9. Бобошко М.Ю., Мальцева Н.В., Бердникова И.П., и др. Эффективность слухопротезирования при использовании разных формул настройки слухового аппарата. *Российская оториноларингология*. 2014;3:137-44 [Boboshko Mlu, Mal'tseva NV, Berdnikova IP, et al. Effektivnost' slukhoprotezirovaniia pri ispol'zovanii raznykh formul nastroiki slukhovogo apparata. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2014;3:137-44 (in Russian)].
10. Королева И.В., Пудов В.И., Клячко Д.С., и др. Настройка процессора кохлеарного импланта у особых групп пациентов. СПб.: СПб НИИ ЛОР, 2019 [Koroleva IV, Pudov VI, Klyachko DS, et al. Nastroyka protsessora kokhlearnogo implanta u osobyykh grupp patsientov. Saint Petersburg: SPb NII LOR, 2019 (in Russian)].
11. Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Левин С.В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация. *Российская оториноларингология*. 2009;2(39):102-7 [Kuzovkov VE, Ianov IuK, Levin SV. Anomalii razvitiia vnutrennego ukha i kokhlearnaia implantatsiia. *Rossiiskaia otorinolaringologija*. 2009;2(39):102-7 (in Russian)].
12. Кузовков В.Е., Сугарова С.Б., Лиленко А.С., и др. Хирургический этап кохлеарной имплантации у детей с врожденной синдромальной глухотой. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(4):30-7 [Kuzovkov V, Sugarova S, Lilenko A, et al. Cochlear implantation surgical stage in children with congenital syndromic deafness. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(4):30-7 (in Russian)]. DOI:10.33848/fofiorl23103825-2020-26-4-30-37
13. Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е., и др. «Неслуховые» ощущения у пациентов с кохлеарным имплантом. В книге: Материалы XX съезда оториноларингологов России. 2021; с. 223 [Levina EA, Levin SV, Kuzovkov VE, et al. "Nesluchovye", oshchuchshcheniia u patsientov s kokhlearnym implantom. V knige: Materialy XX s'ezda otorinolaringologov Rossii. 2021; s. 223 (in Russian)].
14. Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е., и др. Особенности реабилитации пациентов с аномалиями внутреннего уха. В книге: Материалы XX съезда оториноларингологов России. 2021; с. 224 [Levina EA, Levin SV, Kuzovkov VE, et al. Osobennosti reabilitatsii patsientov s anomaliami vnutrennego ukha. V knige: Materialy XX s'ezda otorinolaringologov Rossii. 2021; с. 224 (in Russian)].
15. Янов Ю.К., Левин С.В., Вахрушев С.Г., и др. Реабилитация глухих детей после кохлеарной имплантации с применением интеллектуальной нейросетевой системы. *Медицинский академический журнал*. 2016;1:90-6 [Ianov IuK, Levin SV, Vakhrushev SG, et al. Reabilitatsiia glukhikh detei posle kokhlearnoi implantatsii s primeneniem intellektual'noi neurosetevoi sistemy. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2016;1:90-6 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# COVID-19 и кохлеовестибулярные расстройства

А.Ю. Овчинников<sup>1</sup>, Н.А. Мирошниченко<sup>1</sup>, К.В. Савранская<sup>1</sup>, А.А. Зайцев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

## Аннотация

COVID-19 – актуальная проблема для здравоохранения различных стран мира, поскольку характеризуется высокими показателями заболеваемости и смертности, а также сопровождается широким спектром осложнений. В их числе – нарушения запаха и вкуса, кохлеовестибулярные нарушения и отсроченные неврологические. Целью данной статьи является описание аудиовестибулярных расстройств, связанных с новой инфекцией COVID-19, включая возможные побочные эффекты ототоксичности, связанные с использованием лекарств, применяемых в протоколах лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, сенсоневральная тугоухость, головокружение, ототоксичность, шум в ушах

**Для цитирования:** Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Савранская К.В., Зайцев А.А. COVID-19 и кохлеовестибулярные расстройства. Consilium Medicum. 2023;25(3):204–207. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202165

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# COVID-19 and cochleovestibular disorders: A review

Andrey Yu. Ovchinnikov<sup>1</sup>, Nina A. Miroshnichenko<sup>1</sup>, Kristina V. Savranskaya<sup>1</sup>, Andrey A. Zaitsev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>BIOTECH University, Moscow, Russia

## Abstract

COVID-19 is an urgent problem for healthcare in various countries of the world, as it is characterized by high rates of morbidity and mortality, and is also accompanied by a wide range of complications. These include smell and taste disorders, cochleovestibular disorders and delayed neurological disorders. The purpose of this article is to describe the audiovestibular disorders associated with novel COVID-19 infection, including possible side effects of ototoxicity associated with the use of drugs used in treatment protocols for this disease.

**Keywords:** COVID-19, sensorineural hearing loss, dizziness, ototoxicity, tinnitus

**For citation:** Ovchinnikov AY, Miroshnichenko NA, Savranskaya KV, Zaitsev AA. COVID-19 and cochleovestibular disorders: A review. Consilium Medicum. 2023;25(3):204–207. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202165

## Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 до настоящего времени является актуальной проблемой для здравоохранения различных стран мира, что связано с высокими цифрами заболеваемости и смертности [1]. В числе ключевых симптомов COVID-19 фигурируют лихорадка, кашель, одышка или затрудненное дыхание, озноб, мышечные боли, першение в горле, изменение обоняния и/или вкуса [2]. Интересно, что в начале пандемии COVID-19 чаще наблюдались потеря обоняния (более 50%), кашель (50%), головные боли (8%), кровохарканье (5%) и диарея (3%) [3]. Одышка, как правило, осложняла течение заболевания на 6–8-е сут-

ки от момента появления симптомов. Снижение сатурации (SpO<sub>2</sub>) менее 90% регистрировалось у 1/3 пациентов. Наиболее тяжелые формы развивались у пациентов старше 60 лет [3]. С появлением мутаций вируса SARS-CoV-2 изменялась и клиническая картина, так, в случае инфицирования дельта-штаммом реже наблюдалась потеря обоняния, преобладали ощущения першения или боли в горле, выраженная интоксикация, и, наконец, у ряда пациентов наблюдалось более раннее появление изменений в легких с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Напротив, в настоящее время поражение легких при заболевании, вызванном штаммом Омикрон, встречается крайне редко,

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313; SPIN-код: 6549-5154

**Овчинников Андрей Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: lorent1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7262-1151

**Мирошниченко Нина Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

**Савранская Кристина Викторовна** – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kristina.savranskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8510-3719

<sup>✉</sup>**Andrey A. Zaitsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313; SPIN code: 6549-5154

**Andrey Yu. Ovchinnikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: lorent1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7262-1151

**Nina A. Miroshnichenko** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

**Kristina V. Savranskaya** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kristina.savranskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8510-3719

и чаще всего заболевание протекает по типу острой респираторной вирусной инфекции.

Важно, что помимо известных симптомов инфекция COVID-19 может привести к широкому спектру внелегочных, сенсорных и нервных осложнений, таких как нарушения запаха и/или вкуса [4], кохлеовестибулярные нарушения [5] и отсроченные неврологические [6]. Известно, что в основе патогенеза заболевания лежит вирусная инфекция с поражением альвеолоцитов 2-го типа, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы. В результате в разные промежутки времени от начала заболевания разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающее с нарушением газообменной функции легких. Не исключалось, что целый ряд иных симптомов, включающих неврологическую симптоматику, связан с постгипоксическими осложнениями, однако современные данные свидетельствуют о целом ряде других механизмов, включая непосредственное вирусное поражение, нарушения микроциркуляции и другие, что и приводит к развитию неврологических проявлений болезни.

Показано, что нейроинвазия, вызванная SARS-CoV-2, связана с механизмом ангиотензинпревращающего фермента 2 в качестве функционального рецептора вируса [7]. Этот ферментный рецептор обычно встречается в альвеолах легких 2-го типа. Он также экспрессируется многими клетками, включая глиальные клетки и нейроны, и может вызвать неврологическое участие через прямые или косвенные механизмы [8].

Среди нервных структур внутреннее ухо может быть возможной мишенью вируса, а индуцированное повреждение может проявляться как сенсоневральная потеря слуха, шум в ушах и/или головокружение. Тем не менее влиянию заболевания на слуховую и вестибулярную систему до сих пор уделяется недостаточно внимания.

**Целью обзора** является описание аудиовестибулярных расстройств, обусловленных новой инфекцией COVID-19, включая возможные побочные эффекты ототоксичности, связанные с использованием лекарств, применяемых в протоколах лечения COVID-19.

### **Сенсоневральная тугоухость**

Сенсоневральная тугоухость – форма снижения (вплоть до утраты) слуха, при котором поражаются какие-либо из участков звуковоспринимающего аппарата слухового анализатора, начиная от непосредственного сенсорного аппарата улитки и заканчивая поражением невральных структур. О том, что вирусные инфекции являются причиной возникновения острой сенсоневральной тугоухости, известно давно. В патогенезе задействовано три механизма: неврит, вызванный вирусным поражением улиткового нерва, кохлеит из-за вирусного вовлечения улитки и перилимфатических тканей и реакция, возникающая в результате перекрестной реакции антигенов внутреннего уха на вирусные инфекции [9]. Также исследования на животных при заражении их различными вирусами показали возникновение сенсоневральной тугоухости при непосредственном вовлечении структур внутреннего уха или косвенно через спинномозговую жидкость [10–13].

С момента возникновения эпидемии COVID-19 большое число авторов описывали различные аудиовестибулярные расстройства, возникающие у заболевших. Впервые провели прямую корреляцию между COVID-19 и острой сенсоневральной тугоухостью в апреле 2020 г. [14]. В нескольких отчетах потеря слуха являлась предполагаемой, но не задокументированной. В то же время некоторые авторы предположили прямую корреляцию с COVID-19 на основе правдоподобной патофизиологии и отсутствия других факторов риска [15, 16]. В двух опубликованных случаях пациентам с двусторонней сенсоневральной тугоухостью при COVID-19 проведена магнитно-резонансная томография

головного мозга. В обоих случаях обнаружены доказательства повреждения внутреннего уха: двустороннего внутрилабиринтного кровоизлияния и двустороннего воспаления улитки [17, 18]. Одному пациенту проведена кохлеарная имплантация под местной анестезией из-за наличия фиброза улитки [17]. В целом имеющиеся исследования показали, что аудиологическое обследование в условиях инфекционных отделений оказалось сложным из-за санитарных требований ко всему оборудованию и ограничения перемещений пациентов. Интерес представляет работа М. Mustafa, где исследовали слух у 20 пациентов с подтвержденным COVID-19, у которых отсутствовали какие-то симптомы вирусной инфекции, а также не отмечено жалоб на снижение слуха. Возраст исследуемых составлял от 20 до 50 лет. Отсутствовали другие факторы риска возникновения острой сенсоневральной тугоухости. Контрольную группу составляли 20 здоровых добровольцев. Всем провели расширенную тональную аудиометрию и задержанную вызванную отоакустическую эмиссию. В тестовой группе пороги слуха на высоких частотах, а также амплитуды задержанной вызванной отоакустической эмиссии оказались значительно хуже, чем в контрольной группе. Автор сделал вывод, что инфекция COVID-19 оказала пагубное воздействие на волосковые клетки улитки. Кроме того, отсутствие основных симптомов, таких как снижение слуха, не гарантирует отсутствие поражения улитки [19].

Встречаются работы, где описывается обнаружение COVID-19 у пациентов с единственной жалобой на снижение слуха [20]. Таким образом, появляется все больше доказательств того, что отологические расстройства, в частности потеря слуха, могут стать частью клинического спектра COVID-19 и в некоторых случаях сигнализировать о начале заболевания. Крайне важно оценить редкие проявления COVID-19 у ЛОР-пациентов, поскольку это не только облегчит диагностику, особенно при ранних проявлениях заболевания, но и поможет защитить и уменьшить воздействие потенциальных инфекционных рисков на врача. Кроме того, известно, что чем раньше начато лечение сенсоневральной тугоухости, тем более вероятен положительный результат. Необходимы дополнительные исследования в области отоларингологии в отношении проявления COVID-19 и их прогноза.

### **Головокружение**

Известно, что головокружение – это не болезнь, а симптом и может быть одной из основных жалоб при более чем 70 заболеваниях. Вестибулярный дефицит, связанный с COVID-19, неоднократно описан, но полное комплексное обследование этих пациентов редко доступно, так как требуются и защитное оборудование, и тщательная дезинфекция всех поверхностей. Кроме того, существует вероятность вызвать рвоту во время обследования, а это увеличивает риск заражения врача. Пытаясь решить эту проблему, некоторые авторы пошли по пути использования онлайн-анкет. Например, многоцентровое исследование, которое включало 15 итальянских больниц в разных регионах, проведено с использованием онлайн-опросника из 10 пунктов, разработанного для выявления наличия шума в ушах и нарушений равновесия у пациентов с COVID-19 в период с 5 мая по 10 июня 2020 г. Тридцать четыре (18,4%) пациента (20 женщин и 14 мужчин) сообщили о расстройствах равновесия после постановки диагноза COVID-19 [21]. Однако нельзя исключать, что во многих из этих случаев головокружение вызвано стрессом, испытываемым пациентом после постановки диагноза COVID-19. Если же говорить об истинном периферическом головокружении – вестибулярном нейроните как о проявлении COVID-19, то на сегодняшний день сообщено о 6 случаях по всему миру [22]. Однако из этих 6 случаев только в двух задокументирован характерный периферический нистагм. Всеобъемлющая вестибулярная

оценка, включая видеоимпульсный тест, обнаружена нами только в 1 опубликованной статье [23].

### Шум в ушах

Субъективный ушной шум (тиннитус) – звуковое ощущение в отсутствие внешнего акустического стимула. Тиннитус – это не болезнь, а лишь симптом множества заболеваний. Причинами ушного шума могут быть как поражения слухового анализатора и его проводящих путей вплоть до коркового представительства слухового анализатора, так и нарушения на уровне лимбической и вегетативной системы. В уже упоминаемом исследовании, проведенном при помощи опросников 185 пациентов с положительными мазками из носоглотки методом полимеразной цепной реакции, показано, что шум в ушах начался после постановки диагноза COVID-19 в 23,2% случаев [21]. Также проведен онлайн-опрос 3103 человек с шумом в ушах из 48 стран. Хотя исследование направлено на людей с уже существующим шумом в ушах, 7 человек сообщили, что COVID-19 инициировал шум в ушах. Симптомы усугубили шум в ушах у 40% респондентов. Другие факторы, такие как социальные и эмоциональные последствия пандемии, сделали ранее существовавший шум в ушах более надоедливым для 32% респондентов, особенно для женщин и молодых людей. Ранее существовавший шум в ушах усилился у тех, кто самоизолировался, испытывает одиночество, плохо спит и имеет пониженный уровень физической активности. Повышенная депрессия, тревога, раздражительность и финансовые проблемы еще больше способствовали тому, что шум в ушах стал более надоедливым в период пандемии [24]. Таким образом, эмоциональные факторы, беспокойство, плохое качество сна, испытываемое во время заболевания, могут играть важную роль в развитии или усилении этого симптома, что, по-видимому, более беспокоит тех, кто находится на карантине.

### Ототоксичность при лечении

Пациенты с COVID-19, особенно в начале пандемии, часто получали лекарства с потенциально ототоксическим эффектом. Одним из таких лекарств оказался гидроксихлорохин, препарат для лечения малярии и ревматических болезней. Осложнения со стороны органа зрения, вестибулярного, слухового анализатора и центральной нервной системы, вызванные хинином и производными, включая гидроксихлорохин, хорошо известны с XVIII в. под названием «цинхонизм» [25, 26]. К счастью, в настоящее время его применение при COVID-19 ограничено. Также очень широко в первые месяцы применялся азитромицин, макролидный антибиотик с известными противовоспалительными свойствами. Недавний метаанализ и обзор литературы подчеркнули, что частота острой сенсоневральной тугоухости из-за воздействия макролидных антибиотиков выше по сравнению с другими антибиотиками или плацебо даже в стандартных пероральных дозах [27, 28]. В современных рекомендациях по лечению COVID-19 азитромицина нет. В настоящее время рекомендуют несколько препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19: фавипиравир, молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир, ремдесивир, синтетическая малая интерферирующая РНК [двучепочечная], умифеновир и интерферон-α [29]. Комбинация препарата нирматрелвир-ритонавир (антивирусный ингибитор протеазы) относится к текущим методам лечения COVID-19. В некоторых отчетах описывались отдельные случаи потери слуха, связанные с использованием ритонавира, постулируя возможную митохондриальную токсичность в качестве потенциального этиологического механизма [30].

### Заключение

Появляется все больше доказательств того, что кохлеовестибулярные расстройства могут быть частью клиничес-

кого спектра COVID-19 и в некоторых случаях сигнализировать о начале заболевания. Учитывая, что подозрение на COVID-19 в основном основано на его типичных симптомах, пациенты с ранними сенсорно-нейронными проявлениями, такими как потеря слуха, шум в ушах и/или головокружение, могут быть неправильно диагностированы, что может привести к дальнейшему распространению вируса. В данном контексте стоит привести результаты исследования, поставившего своей целью изучение уже опубликованных данных (24 исследования) о влиянии COVID-19 на кохлеовестибулярную систему, которое продемонстрировало убедительные доказательства связи COVID-19 с постоянными симптомами нарушения слуха. COVID-19 подобно другим вирусным инфекциям у взрослых может воздействовать на кохлеовестибулярную систему и вызывать шум в ушах, головокружение и внезапную сенсоневральную тугоухость, но отмечается, что симптомы обычно носят временный характер и частично или полностью регрессируют на фоне терапии стероидами (глюкокортикостероидами). Авторами сделан вывод о том, что необходимо в том числе тестирование методом полимеразной цепной реакции для обнаружения вируса SARS-CoV-2 у всех пациентов с необъяснимыми кохлеовестибулярными симптомами во время пандемии, поскольку они могут быть единственными признаками, указывающими на COVID-19 [3].

Описанные работы говорят о том, что COVID-19 может вызвать потерю слуха, шум в ушах и головокружение. Однако эти выводы следует интерпретировать с осторожностью, учитывая недостаточные доказательства и неоднородность исследований. Рекомендуется проведение дальнейших исследований с оценкой отологических симптомов COVID-19 с использованием стандартных объективных тестов.

**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. World Health Organization WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 14.03.2023.
2. Centers for Disease Control and Prevention Symptoms of coronavirus Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>. Accessed: 14.03.2023.
3. Khoza-Shangase K. Cochleovestibular findings linked to COVID-19: A scoping review for clinical care planning in South Africa. *Afr J Commun Disord*. 2022;69(2):e1-12. DOI:10.4102/sajcd.v69i2.899
4. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1621-31. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.05.030

5. Jafari Z, Kolb B, Mohajerani M. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neural Sci.* 2022;49(2):184-95. DOI:10.1017/cjn.2021.63
6. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, et al. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53. DOI:10.1016/j.wneu.2020.05.193.
7. Özçelik Korkmaz M, Eğilmez OK, Özçelik MA, Güven M. Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(5):1675-85. DOI:10.1007/s00405-020-06396-8
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90. DOI:10.1001/jamaneurol.2020.1127
9. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope.* 1986;96(8):870-7. DOI:10.1002/lary.1986.96.8.870
10. Nomura Y, Kurata T, Saito K. Cochlear changes after herpes simplex virus infection. *Acta Otolaryngol.* 1985;99(3-4):419-27. DOI:10.3109/00016488509108933
11. Esaki S, Goshima F, Kimura H, et al. Auditory and vestibular defects induced by experimental labyrinthitis following herpes simplex virus in mice. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(7):684-91. DOI:10.3109/00016489.2010.546808
12. Yun N, Ronca S, Tamura A, et al. Animal Model of Sensorineural Hearing Loss Associated with Lassa Virus Infection. *J Virol.* 2015;90(6):2920-7. DOI:10.1128/JVI.02948-15
13. Cashman K, Wilkinson E, Zeng X, et al. Immune-Mediated Systemic Vasculitis as the Proposed Cause of Sudden-Onset Sensorineural Hearing Loss following Lassa Virus Exposure in Cynomolgus Macaques. *mBio.* 2018;9(5):e01896-18. DOI:10.1128/mBio.01896-18
14. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: A note. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(3):102473. DOI:10.1016/j.amjoto.2020.102473
15. Karimi-Galougahi M, Naeini A, Raad N, et al. Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic – is there an association? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2020;40(6):463-5. DOI:10.14639/0392-100X-N0820
16. Jacob J, Flannery W, Mostert C. Novel ENT triad of anosmia, ageusia and hearing impairment in COVID-19. *Intern Med J.* 2020;50(9):1155. DOI:10.1111/imj.14880
17. Degen C, Lenarz T, Willenborg K. Acute Profound Sensorineural Hearing Loss After COVID-19 Pneumonia. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1801-3. DOI:10.1016/j.mayocp.2020.05.034
18. Chem A, Famuyide A, Moonis G, Lalwani A. Bilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss and Intralabyrinthine Hemorrhage in a Patient With COVID-19. *Otol Neurotol.* 2021;42(1):e10-4. DOI:10.1097/MAO.0000000000002860
19. Mustafa M. Audiological profile of asymptomatic COVID-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102483.
20. Kilic O, Kalcioğlu M, Cag Y, et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Infect Dis.* 2020;97:208-11. DOI:10.1016/j.ijid.2020.06.023
21. Viola P, Ralli M, Pisani D, et al. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(10):3725-30. DOI:10.1007/s00405-020-06440-7
22. Malayala S, Mohan G, Vasireddy D, Atluri P. A case series of vestibular symptoms in positive or suspected COVID-19 patients. *Infez Med.* 2021;29(1):17-22.
23. Mat Q, Noël A, Loiselet L, et al. Vestibular Neuritis as Clinical Presentation of COVID-19. *Ear Nose Throat J.* 2021:145561321995021. DOI:10.1177/0145561321995021
24. Beukes EW, Baguley DM, Jacquemin L, et al. Changes in Tinnitus Experiences During the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2020;8:592878. DOI:10.3389/fpubh.2020.592878
25. Bykowski A, Logan T. Cinchonism. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559319/> Accessed: 14.03.2023.
26. Saniasaya J, Kulasegarah J. Auditory Cinchonism in COVID Era. *Ear Nose Throat J.* 2020;99:597-8.
27. Ikeda A, Prince A, Chen J, et al. Macrolide-associated sensorineural hearing loss: a systematic review. *Laryngoscope.* 2018;128:228-36.
28. Alsowaida Y, Almulhim A, Oh M, et al. Sensorineural hearing loss with macrolide antibiotics exposure: a meta-analysis of the association. *Int J Pharm Pract.* 2021;29(1):21-8. DOI:10.1111/ijpp.12670
29. Временные методические рекомендации «Профилактика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf). Ссылка активна на 14.03.2023 [Interim guidelines "Prevention and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)". Version 16 (08/18/2022). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP\\_COVID-19\\_V16.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf). Accessed: 14.03.2023 (in Russian)].
30. Williams B. Ototoxicity may be associated with protease inhibitor therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;33:2100-2.

**Статья поступила в редакцию / The article received: 21.03.2023**

**Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023**

# Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как способ влияния на течение хронической обструктивной болезни легких при сочетании с бронхоэктазами

Г.Л. Игнатова, Е.В. Блинова<sup>✉</sup>, В.Н. Антонов

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

## Аннотация

В статье приводятся данные об анализе клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (ВПИ) у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с бронхоэктазами (БЭ) на протяжении 5 лет наблюдения.

**Материалы и методы.** В исследование включены пациенты мужского пола (n=62) с ХОБЛ в сочетании с БЭ. Основными конечными точками наблюдения для оценки эффективности явились динамика степени тяжести одышки с использованием модифицированной шкалы одышки (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), частота обострений ХОБЛ, случаи пневмонии, количество госпитализаций. Также рассчитаны прогностические индексы BODE, DOSE, ADO. Для вакцинопрофилактики использовались пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина.

**Результаты.** Установлено, что при включении вакцинопрофилактики в план ведения пациентов с ХОБЛ с БЭ уменьшается степень тяжести одышки, стабилизируются основные функциональные показатели респираторной системы не только в краткосрочный период, но и на протяжении как минимум 5 лет наблюдения. При иммунизации пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной значительно сокращается число обострений ХОБЛ, количество пневмоний и госпитализаций в течение 5-летнего периода наблюдения. ВПИ позволяет улучшить качество жизни и прогноз для пациентов с ХОБЛ в сочетании с БЭ.

**Заключение.** Показано, что ВПИ у больных ХОБЛ и БЭ позволяет уменьшить число обострений ХОБЛ, заболеваемость пневмонией и количество госпитализаций, улучшить прогноз и выживаемость пациентов за счет сохранения эффективности в течение 5 лет наблюдения.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхоэктазы, вакцинопрофилактика

**Для цитирования:** Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как способ влияния на течение хронической обструктивной болезни легких при сочетании с бронхоэктазами. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):208–212. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202077

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis

Galina L. Ignatova, Elena V. Blinova<sup>✉</sup>, Vladimir N. Antonov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

## Abstract

The article presents data on the analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with bronchiectasis during a 5 years follow-up period.

**Materials and methods.** The study included male patients (n=62) with COPD in combination with bronchiectasis. The primary endpoints were changes the severity of dyspnea using mMRS score, forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>), number of exacerbations of COPD, hospitalizations, and a rate of pneumonia. The prognostic indices BODE, DOSE, ADO were also calculated. 13-valent conjugate pneumococcal vaccine PCV-13 were used for vaccination.

**Results.** It has been established that when vaccination is included in the management plan for COPD patients with bronchiectasis, the severity of dyspnea decreases, the lung function stabilize not only in the short-term, but also for at 5-years follow-up. Vaccination with PCV-13 significantly reduce number of exacerbations, a rate of pneumonia and hospitalizations during the 5-years follow-up. Vaccination of pneumococcal infection improves the quality of life and prognosis for COPD patients with bronchiectasis.

**Conclusion.** Vaccination of pneumococcal infection in patients with COPD and bronchiectasis can reduce the number of exacerbations, incidence of pneumonia and the number of hospitalizations, improve the prognosis and survival of patients using PCV-13 by maintaining efficacy for 5 years of follow-up.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, vaccination

**For citation:** Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):208–212. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202077

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**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

<sup>✉</sup>**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

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается актуальной проблемой современной пульмонологии, являясь одной из ведущих причин заболеваемости и смертности [1]. Воспаление, лежащее в основе ХОБЛ, приводит к сужению малых дыхательных путей, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [2].

По данным эпидемиологического исследования GARD, распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 15,3% в общей популяции [3]. Важными особенностями российской популяции больных ХОБЛ являются преобладание больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота госпитализаций и вызовов неотложной помощи, связанных с обострениями ХОБЛ [4]. Обострения ХОБЛ не только оказывают негативное влияние на прогрессирование заболевания, но и независимо влияют на прогноз пациента [5]. Риск летального исхода напрямую коррелирует с частотой тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации [6]. Данные метаанализа М. Ноогендоогн и соавт. показали, что каждое тяжелое обострение ХОБЛ, при котором требуется госпитализация, приводит к увеличению риска смерти не только во время госпитализации, но и после выписки пациента [7].

В настоящее время все больше внимания уделяется сочетанию ХОБЛ и бронхоэктазов (БЭ), что связано с высокой распространенностью этих заболеваний [8]. Частота встречаемости БЭ у пациентов с ХОБЛ, по данным различных исследований, может составлять от 25,6 до 69% [9–11]. Увеличение числа пациентов с БЭ в последние годы объясняется ранней диагностикой с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки [12]. Согласно результатам метаанализов к числу основных клинических характеристик больных ХОБЛ в сочетании с БЭ относятся более пожилой возраст, низкий индекс массы тела (ИМТ), большие объемы и гнойность ежедневно экспекторированной мокроты, высокая частота и тяжесть повторных обострений по сравнению с изолированным течением ХОБЛ [7, 13, 14]. Наличие БЭ у больных ХОБЛ закономерно сопровождается хронической бактериальной инфекцией потенциально патогенными микроорганизмами (отношение шансов 3,76–7,33). Наиболее часто при обострении БЭ в микробиологических исследованиях обнаруживаются *Haemophilus influenzae* (29–42%), *Pseudomonas aeruginosa* (13–31%) и *Streptococcus pneumoniae* (6–13%) [15, 16].

*S. pneumoniae* не только выступает в качестве ведущего возбудителя пневмонии [17], но и является частым этиологическим фактором обострения ХОБЛ [18]. К настоящему времени накоплен и мировой, и отечественный опыт применения программ вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции (ВПИ) у больных ХОБЛ. В работах отечественных исследователей Г.Л. Игнатовой и соавт. подтверждено, что использование вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов с ХОБЛ позволяет достоверно сократить число внебольничных пневмоний, снизить частоту обострений, уменьшить количество госпитализаций [19, 20]. В доступной нам литературе не найдено публикаций, посвященных оценке эффективности ВПИ у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БЭ.

**Цель исследования** – анализ клинической эффективности ВПИ у больных ХОБЛ в сочетании с БЭ в течение 5 лет.

## Материалы и методы

В исследование включены пациенты, получавшие в 2013–2018 гг. лечение или наблюдение в ГБУЗ «Областная

клиническая больница №4» и Городском консультативно-диагностическом пульмонологическом центре г. Челябинска.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании критериев GOLD – Global Initiative for Chronic Lung Disease (2013–2018) – отношение постбронходилатационных объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и форсированной жизненной емкости легких  $\leq 0,7$  [21, 22]. МСКТ выполнялась всем больным на аппарате SOMATOM Definition AS (Siemens, Германия). Основными критериями включения явились информированное согласие на участие в исследовании, возраст старше 40 лет, наличие клинического диагноза ХОБЛ и ХОБЛ в сочетании с БЭ. Критерии исключения – отсутствие информированного согласия больного, другие, кроме ХОБЛ, заболевания легких и дыхательных путей, ВИЧ, злокачественные новообразования любой системы органов, неспособность понимать и выполнять диагностические процедуры. Исследования проводились в стабильную фазу заболевания. У всех пациентов оценивались демографические показатели, статус курения, индекс курения, жалобы и данные анамнеза на основании медицинской документации (амбулаторная карта, выписка из карты стационарного больного). Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ .

Степень выраженности одышки определялась с помощью модифицированного вопросника Британского медицинского совета (Modified Medical Research Council questionnaire – mMRC) в баллах от 0 до 4. Одним из основных параметров наблюдения являлась частота обострений ХОБЛ, под которыми понималось ухудшение симптомов заболевания, требующее изменения базисной терапии. Обострение классифицировалось как тяжелое при наличии показаний для госпитализации в круглосуточный стационар. Исследование функции легких проводилось при помощи спирографии с проведением бронходилатационного теста (спирограф Microlab, MicroMedical Ltd., Великобритания) в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [23]. Всем пациентам выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ) для оценки толерантности к физическим нагрузкам.

Для динамической оценки состояния пациентов с бронхолегочной патологией широко применяются прогностические индексы BODE (Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea, Exercise – ИМТ, обструкция, одышка, физическая нагрузка), DOSE (Dyspnea, Obstruction, Smoking, Exacerbation – одышка, обструкция, курение, обострения) и ADO (Age, Dyspnea, Obstruction – возраст, одышка, обструкция) [24], которые представляют собой мультипараметрическую систему оценки состояния больного ХОБЛ и включают следующие параметры:

- возраст;
- табакокурение;
- частоту обострений;
- ограничение воздушного потока (ОФВ<sub>1</sub>);
- пройденную дистанцию при выполнении 6-МШТ;
- степень одышки по шкале mMRC;
- ИМТ.

Расчет индексов производился следующим образом: определялась величина каждого показателя и соответствующий этой величине балл, затем все баллы суммировались; полученное итоговое значение могло быть в диапазоне от 0 до 10.

Ключевыми параметрами наблюдения на протяжении 5 лет для оценки эффективности являлись: динамика выраженности одышки по mMRC, ОФВ<sub>1</sub>, динамика изменения

Показатель	ХОБЛ+БЭ+ПКВ13	ХОБЛ+БЭ без вакцинации
	1-я группа	2-я группа
Число пациентов, n	34	28
Возраст, годы (95% ДИ)	69,72 (63,99; 75,45)	69,67 (63,79; 75,55)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (95% ДИ)	20,7 (18,26; 23,14)	20,6 (18,09; 23,11)
Стаж ХОБЛ, лет (95% ДИ)	5,26 (2,72; 7,8)	5,23 (2,67; 7,79)
II стадия (GOLD)	7 (20,6%)	6 (21,4%)
III стадия (GOLD)	14 (41,2%)	11 (39,3%)
IV стадия (GOLD)	13 (38,2%)	11 (39,3%)
Стаж курения, годы	47,92 (39,89; 55,95)	48,11 (39,79; 56,43)
ИК, пачка/лет	60,7 (51,43; 69,97)	60,9 (51,75; 70,05)

Примечание. ИК – индекс курения.

6-МШТ, количество обострений ХОБЛ, госпитализаций, пневмоний, динамика изменений лабораторных показателей и прогностических индексов. Для вакцинопрофилактики использовалась полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина (ПКВ13).

При проведении статистического анализа полученных данных использовалась программа Statistica для Windows 13. Критический уровень значимости  $p$  составил 0,05. Применялись методы описательной статистики. При анализе связей внутри групп применялся парный коэффициент корреляции Пирсона.

Всего в исследование включены 62 пациента мужского пола, которые разделены на 2 группы наблюдения. Первую группу ( $n=34$ ) составили больные с сочетанием ХОБЛ и БЭ, вакцинированные ПКВ13, средний возраст 69,72 (95% доверительный интервал – ДИ 63,99; 75,45) года. Во вторую группу вошли 28 пациентов с сочетанием ХОБЛ и БЭ, отказавшиеся от проведения вакцинации, средний возраст – 69,67 (ДИ 95% 63,79; 75,55) года.

## Результаты

Исходная сравнительная характеристика наблюдаемых групп пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты, включенные в данное исследование, сопоставимы по возрасту, продолжительности и тяжести течения ХОБЛ. Отличительной особенностью сочетанного течения ХОБЛ и БЭ является более выраженная тяжесть течения: в исследуемых группах преобладали пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ. Все пациенты на начало

исследования были активными курильщиками с длительным стажем и высокой интенсивностью курения.

Степень выраженности одышки и динамика ОФВ<sub>1</sub> являлись основными клинико-функциональными показателями, оцениваемыми в течение 5-летнего наблюдения. Сочетание ХОБЛ и БЭ характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями, в первую очередь высокой степенью одышки. В группе вакцинированных пациентов уровень одышки статистически достоверно снизился в течение 1 года наблюдения и сохранялся таковым через 5 лет (табл. 2). Улучшение показателей бронхиальной проходимости на основании динамики ОФВ<sub>1</sub> сохраняется в течение всего периода наблюдения: статистически значимое увеличение данного показателя отмечается в 1-й год с сохранением достигнутого уровня в течение 5 лет. В группе больных, не прошедших вакцинацию, отмечается нарастание степени тяжести одышки с одновременным снижением ОФВ<sub>1</sub>.

Ключевыми анализируемыми параметрами в данном исследовании явились частота обострений ХОБЛ и пневмоний, а также количество связанных с этими состояниями госпитализаций. В начале исследования у больных ХОБЛ в сочетании с БЭ частые обострения регистрировались более чем у 95% пациентов. У вакцинированных через 1 год наблюдения отмечается снижение числа обострений в 2,9 раза, а к 5-му году наблюдения число обострений ХОБЛ сократилось в 3,4 раза (табл. 3).

Наряду со снижением частоты обострений регистрируется значительное уменьшение госпитализаций среди пациентов, прошедших вакцинацию ПКВ13: в 1-й год число госпитализаций сократилось в 4,6 раза, через 5 лет – в 4,4 раза по сравнению с исходными данными. Частота эпизодов пневмоний при использовании вакцинопрофилактики в 1-й год снизилась в 1,8 раза, и данный уровень сохранялся в течение всего периода наблюдения (см. табл. 3).

В группе невакцинированных больных ХОБЛ с сочетанием с БЭ на фоне увеличения количества обострений ХОБЛ, пневмоний и госпитализаций отмечался значительный рост летальных исходов: за 5 лет умерли 25 пациентов, у 8 непосредственной причиной смерти явилась тяжелая внебольничная пневмония, у 6 пациентов – рак легкого, 6 пациентов – прогрессирование легочно-сердечной недостаточности, 5 пациентов – фатальные кардиоваскулярные события (острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, нарушения ритма сердца и тромбоэмболия легочной артерии). В группе вакцинированных умерли 3 пациента, непосредственной причиной смерти явилась прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность.

Группа	Число пациентов, n	Степень одышки, баллы			ОФВ <sub>1</sub> , %			$p$
		Исходно	1-й год	Через 5 лет	Исходно	1-й год	Через 5 лет	
		1	2	3	1	2	3	
1-я	34	2,75 (2,24; 3,26)	2,21 (1,74; 2,68)	2,27 (1,74; 2,8)	38,44 (34,36; 42,52)	43,51 (39,9; 47,12)	41,22 (36,29; 46,15)	$p_{1-2,3}<0,05$
2-я	28	2,73 (2,27; 3,19)	3,26 (2,74; 3,78)	3,78 (3,58; 3,98)	38,26 (34,2; 42,32)	31,14 (26,96; 35,32)	20,63 (16,75; 24,51)	$p_{1-2,3}<0,05$
Достоверность различий			$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$	$p_{1-2}<0,05$	

Группа	Число пациентов, n	Число умерших, n	Количество обострений в год						Количество пневмоний в год						Количество госпитализаций в год					
			Исходно		1-й год		Через 5 лет		Исходно		1-й год		Через 5 лет		Исходно		1-й год		Через 5 лет	
			абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.	абс.	на 1 тыс.
1-я	34	3	32	941,2	11	323,5	9	290,3	9	264,7	5	147,1	6	193,5	32	941,2	7	205,9	7	225,8
2-я	28	25	27	964,3	30	1304,3	9	3000	7	250	12	521,7	4	1333,3	27	964,3	29	1260,9	9	3000
Достоверность различий между группами				$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$				$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$		$p_{1-2}<0,05$

Таблица 4. Динамика показателей прогностических индексов BODE, DOSE, ADO

Индекс	Исходно		1-й год		Через 5 лет		P
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
BODE	7,86 (6,42; 9,3)	7,73 (6,48; 8,98)	4,88 (3,72; 6,04)	8,32 (7,18; 9,46)	5,18 (3,96; 6,4)	8,86 (8,02; 9,7)	$p_{1,2}<0,05$
DOSE	5,28 (3,83; 6,73)	5,32 (4,05; 6,59)	4,41 (3,24; 5,58)	6,64 (5,52; 7,76)	4,84 (3,96; 5,72)	7,06 (6,38; 7,94)	$p_{1,2}<0,05$
ADO	6,46 (5,13; 7,79)	6,43 (5,29; 7,57)	5,87 (4,61; 7,13)	7,08 (6,17; 7,99)	6,02 (5,29; 6,75)	7,46 (7,02; 7,9)	$p_{1,2}<0,05$

Прогностические оценочные индексы BODE, DOSE и ADO широко используются в процессе динамического наблюдения пациентов с ХОБЛ (табл. 4).

Исходно у всех пациентов зафиксированы высокие баллы индексов, что свидетельствует о негативном влиянии БЭ на течение и прогноз при ХОБЛ. Несмотря на то, что в группе вакцинированных пациентов установлено достоверное снижение прогностических индексов, тем не менее больные с сочетанием ХОБЛ и БЭ остаются в зоне высокого риска в отношении неблагоприятных исходов. Среди невакцинированных пациентов показано увеличение всех многомерных индексов, что подтверждается большим количеством летальных исходов в данной группе.

### Обсуждение

В исследованиях последних лет все больше внимания уделяется проблеме сочетания ХОБЛ и БЭ. По данным С. O'Brien и соавт., у каждого третьего больного ХОБЛ, обратившегося за медицинской помощью к врачу первичного звена, при проведении МСКТ органов грудной клетки выявляются диффузные БЭ, даже при отсутствии выраженных вентиляционных нарушений [25]. В представленной работе пациенты с ХОБЛ в сочетании с БЭ были старше 65 лет, исходно имели низкий питательный статус, длительный стаж и высокую интенсивность курения, тяжелое течение заболевания с частыми повторными обострениями, требующими госпитализации в отделения пульмонологического профиля, что согласуется с результатами международных исследований [10, 11, 14].

Доказано, что обострения ХОБЛ не только являются неотъемлемой частью заболевания, способствуют быстрому прогрессированию и снижению качества жизни, но и закономерно сопровождаются высокой социально-экономической нагрузкой на систему здравоохранения [26–28]. В проведенном исследовании пациенты с ХОБЛ и БЭ подвержены высокому риску развития тяжелых инфекционных обострений и внебольничной пневмонии, что ассоциировано с увеличением риска летального исхода от любой причины.

По данным М. Inghammar и соавт., риск развития инвазивной пневмококковой пневмонии увеличивается в 4 раза у больных ХОБЛ, при наличии БЭ возрастает в 2–7 раз [29]. Наиболее тяжелые случаи пневмококковой инфекции обусловлены 20 серотипами пневмококка, большинство из которых входит в состав современных антипневмококковых вакцин [30]. Учитывая изложенное, ВПИ в настоящее время является одной из наиболее эффективных мер как профилактики развития пневмонии, так и снижения частоты обострений не только при изолированном течении ХОБЛ, но и в сочетании с коморбидными заболеваниями.

Проведенное исследование продемонстрировало, что вакцинация ПКВ13 у пациентов с ХОБЛ в сочетании с БЭ позволяет достоверно снизить количество обострений ХОБЛ (в 3,4 раза), сократить частоту эпизодов пневмонии (в 1,8 раза) и более чем в 4 раза уменьшить число госпитализаций с сохранением достигнутого уровня в течение 5-летнего периода наблюдения. В то время как у больных, не получивших иммунизацию ПКВ13, не только отмечались увеличение частоты инфекционных обострений ХОБЛ, рост числа пневмоний и связанных с этими состояниями госпитализаций, но и более чем в 8 раз выше риск летальных исходов.

В настоящее время имеется ограниченное число исследований, посвященных оценке прогноза больных ХОБЛ с наличием БЭ. Результаты ряда исследований указывают на увеличение риска летального исхода независимо от возраста пациентов, выраженности бронхиальной обструкции, наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний [11, 14, 31]. Использование таких мультипараметрических показателей, как индексы BODE, DOSE и ADO, в процессе динамического наблюдения пациентов с ХОБЛ позволяет оценить прогноз в отношении развития неблагоприятных исходов. Клиническое течение заболевания с частыми и тяжелыми инфекционными обострениями подтверждается высокими показателями прогностических индексов у больных ХОБЛ с БЭ. В группе пациентов, вакцинированных ПКВ13, отмечаются достоверно более низкие показатели индексов по сравнению с невакцинированными как минимум на протяжении 5 лет наблюдения.

### Заключение

ВПИ у пациентов с ХОБЛ и БЭ, направленная на предупреждение развития обострений и пневмоний, является важной терапевтической стратегией при ведении больных с данным заболеванием. По результатам проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- особенностью клинического течения ХОБЛ с БЭ является высокая частота повторных обострений, пневмоний и госпитализаций, что влечет за собой значительное увеличение риска летальных исходов;
- использование ВПИ у пациентов с ХОБЛ и БЭ позволяет улучшить основные клинико-функциональные параметры на протяжении как минимум 5 лет наблюдения;
- вакцинация ПКВ13 достоверно снижает риск развития таких нежелательных событий, как обострения ХОБЛ, пневмонии, госпитализации и позволяет стабилизировать течение заболевания и улучшить прогноз для пациентов;
- вакцинация против пневмококковой инфекции может рассматриваться как эффективный инструмент контроля течения ХОБЛ в сочетании с БЭ.

**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.

## Литература/References

- Aisanov Z, Avdeev S, Archipov V, et al. Russian experience of creating clinical COPD guidelines and a clinical decision making algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:183-7.
- Hogg JC, McDonough JE, Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest.* 2013;143:1436-3.
- Chuchalin AG, Khaltaev N, Antonov NS, et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:963-74.
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология.* 2016;3:20-5 [Arkhipov VV, Arkhipova DE, Stukalina EYu, Lazarev AA. COPD Phenotypes in Russia: Characteristics and Treatment. *Practical Pulmonology.* 2016;3:20-5 (in Russian)].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2021 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/> Accessed: 23.01.2023.
- Soler-Cataluna J, Martinez-Garcia M, Roman S, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60(11):925-31. DOI:10.1136/thx.2005.040527
- Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Mölken MP, et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modeling approach. *Eur Respir J.* 2011;37(3):508-15. DOI:10.1183/09031936.00043710
- Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1401-11. DOI:10.2147/COPD.S132961
- Patel IS, Vlahos I, Wilkinsin TM, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(4):400-7.
- Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Donat Sans Z, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest.* 2011;140(5):1130-7. DOI:10.1378/chest.10-1758
- Gatheral T, Kumar N, Sansom B, et al. COPD-related bronchiectasis: independent impact on disease course and outcomes. *COPD.* 2014;11(6):605-14.
- Polverino E, Dimakou K, Hurst J, et al. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *Eur Respir J.* 2018;52:1800328. DOI:10.1183/13993003.00328-2018
- Ni Y, Shi G, Yu Y, et al. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1465-75.
- Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150532.
- Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J of Respir and Crit Care Med.* 2000;162(4):1277-84.
- Angrill J, Augusti C, de Celis R, et al. Bacterial colonization in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. *Thorax.* 2002;57(1):15-9.
- Harboe ZB, Dably T, Weinberger DM. Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease Incidence and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1066-73. DOI:10.1093/cid/ciu524
- Halpin DM, Miravittles M, Metzdorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2891-908. DOI:10.2147/COPD.S139470
- Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Пятилетний анализ эффективности вакцинации пневмококковой инфекцией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2018;28(2):185-92 [Ignatova GL, Antonov VN. Efficacy analysis of five-year experience of vaccination with conjugate pneumococcal vaccine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology.* 2018;28(2):185-92 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-185-192
- Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Анализ клинической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):100-6 [Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN. Analysis of the clinical efficacy of vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with type 2 diabetes mellitus. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(1):100-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.01.201378
- GOLD 2013. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: <https://goldcopd.org/2018-gold-reports>. Accessed: 23.01.2023.
- GOLD 2018. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: <https://goldcopd.org/2018-gold-reports>. Accessed: 23.01.2023.
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014;6:11-23 [Chuchalin AG, Aisanov ZR, Chikina SYu, et al. Federal Clinical Guidelines of Russian Respiratory Society on Spirometry. *Russian Pulmonologiya.* 2014;6:11-24 (in Russian)].
- Celli BR, Cote CG, Lareau SC, et al. Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. *Respir Med.* 2008;102(1):27-35.
- O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterization of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax.* 2000;55(8):635-42.
- Lee J, Jung HM, Kim SK, et al. Factors associated with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation, based on big data analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):6679. DOI:10.1038/s41598-019-43167-w
- Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020;29(156):190166. DOI:10.1183/16000617.0166-2019
- Iheanacho I, Zhang S, King D, et al. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systemic literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:439-60. DOI:10.2147/COPD.S234942
- Inghammar M, Engstrom G, Kahimatar G, et al. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect.* 2013;18:1148-54.
- Костин М.П., Рыжов А.А., Магаршак О.О., и др. Клинические аспекты эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у проживающих в Западно-Сибирском регионе пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2014;86(3):28-33 [Kostinov MP, Ryshov AA, Magarshak OO, et al. The clinical aspects of efficiency of the prevention of pneumococcal infection with vaccines in chronic obstructive pulmonary disease patients living in the West Siberian region. *Terapevicheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2014;86(3):28-33 (in Russian)].
- Mao B, Lu HW, Li MH, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD. *Sci Rep.* 2015;5:10961. DOI:10.1038/srep10961

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Функциональные нарушения респираторной системы при боевой травме груди

О.И. Савушкина<sup>1</sup>, П.А. Астанин<sup>2,3</sup>, М.М. Малашенко<sup>1</sup>, И.В. Пыхтин<sup>1</sup>, Е.Р. Кузьмина<sup>1</sup>, А.А. Зайцев<sup>✉1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

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

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. акад. Н.Ф. Измерова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Москва, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** Огнестрельные травмы занимают одно из ведущих мест в ряду повреждений (боевых травм), возникающих в военных конфликтах.

**Цель.** Изучить влияние огнестрельных ранений грудной клетки – ГК (проникающих и непроникающих), а также закрытых травм груди (ЗТГ) на функциональное состояние респираторной системы.

**Материалы и методы.** В исследование включены 78 пациентов с диагнозом сочетанной травмы, в том числе огнестрельное проникающее/непроникающее ранение ГК или ЗТГ. Медиана срока давности получения травмы на момент функциональных исследований респираторной системы составила 17 [15; 22] дней.

**Результаты.** Выполнено проспективное поперечное исследование. Всем пациентам (100% мужчины) проведены спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест. Общая выборка разбита на две группы: группа 1 (медиана возраста 27,5 [23,0; 36,0] года) – 68 пациентов с огнестрельными проникающими ранениями ГК, группа 2 (медиана возраста 26,5 [20,0; 30,5] года) – 10 пациентов с ЗТГ или огнестрельными непроникающими ранениями ГК. В группе 1 медианы жизненной емкости легких, форсированной жизненной емкости легких, емкости вдоха, объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, диффузионной способности легких (определялась по величине трансфер-фактора монооксида углерода – DLCO) и альвеолярного объема были снижены. В группе 2 показатели легочной вентиляции были в пределах нормальных значений, медиана DLCO снижена. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

**Вывод.** Огнестрельные как проникающие, так и непроникающие ранения ГК и ЗТГ оказывают негативное влияние, в том числе на функциональное состояние респираторной системы, в большей степени на газообменную функцию легких. Необходимо создание программ медикаментозной коррекции и более длительное реабилитационное лечение такой категории пациентов.

**Ключевые слова:** проникающие/непроникающие ранения грудной клетки, закрытые травмы груди, легочные функциональные тесты, диффузионная способность легких

**Для цитирования:** Савушкина О.И., Астанин П.А., Малашенко М.М., Пыхтин И.В., Кузьмина Е.Р., Зайцев А.А. Функциональные нарушения респираторной системы при боевой травме груди. Consilium Medicum. 2023;25(3):213–217. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202191

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Functional disorders of the respiratory system in combat chest injury

Olga I. Savushkina<sup>1</sup>, Pavel A. Astanin<sup>2,3</sup>, Maria M. Malashenko<sup>1</sup>, Igor V. Pyhtin<sup>1</sup>, Ekaterina R. Kuzmina<sup>1</sup>, Andrey A. Zaitsev<sup>✉1,4</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>BIOTECH University, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Gunshot injuries occupy one of the leading places in a number of injuries (combat injuries) that occur in military conflicts.

**Aim.** To study the effect of gunshot wounds of the chest (penetrating and non-penetrating), as well as closed chest trauma on the respiratory function.

**Materials and methods.** The study included 78 patients with a diagnosis of combined trauma, including a gunshot penetrating/non-penetrating wound of the chest or closed chest injuries. The median period from injury to the time of lung function tests was 17 [15; 22] days.

**Results.** A prospective cross-sectional study was performed. All patients (100% males) underwent spirometry, body plethysmography, and diffusion test. The total sample was divided into two groups: group 1 (median age 27.5 [23.0; 36.0] years) – 68 patients with gunshot penetrating chest wound, group 2 (median age 26.5 [20.0; 30.5] years) – 10 patients with gunshot non-penetrating wound or closed chest trauma. In group 1, the medians of the vital capacity, forced vital capacity, inspiratory capacity, forced exhalation volume in 1 second, lung diffusion capacity (determined by the value of the carbon monoxide transfer-factor – DLCO) and alveolar volume were reduced. In group 2, pulmonary ventilation parameters were within normal values while the median of DLCO was reduced. There were no statistically significant differences between the groups.

**Conclusion.** Both gunshot penetrating wounds of the chest and gunshot non-penetrating wounds of the chest and closed chest injuries have a negative impact, including on the respiratory function, to a greater extent on lung diffusion capacity. It is necessary to create programs of drug correction and longer rehabilitation treatment of this category of patients.

**Keywords:** penetrating/non-penetrating chest wounds, closed chest injuries, pulmonary functional tests, lung diffusion capacity

**For citation:** Savushkina OI, Astanin PA, Malashenko MM, Pyhtin IV, Kuzmina ER, Zaitsev AA. Functional disorders of the respiratory system in combat chest injury. Consilium Medicum. 2023;25(3):213–217. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202191

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»; зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

✉ **Andrey A. Zaitsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. ORCID: 0000-0002-0934-7313

## Введение

Огнестрельная травма занимает одно из ведущих мест в ряду повреждений (боевых травм), возникающих в военных конфликтах. Среди огнестрельных ранений одними из наиболее тяжелых являются проникающие ранения грудной клетки (ГК), которые, как правило, сопровождаются травматическим шоком (изменениями гемодинамики, одышкой, болью). Повреждения легких и плевры часто осложняются гемопневмотораксом, эмфиземой мягких тканей ГК и средостения, ранением и ушибом легких и впоследствии – функциональными нарушениями респираторной системы.

Однако закрытые травмы груди (ЗТГ) вследствие воздействия высокоэнергетической ударной волны, обуславливающей контузионное повреждение органов средостения, в том числе ткани легких, также сопровождаются структурными и функциональными нарушениями респираторной системы различной степени выраженности. При травме ГК возникает своеобразный вид повреждения – ушиб легкого. Морфологическим субстратом ушиба легкого являются разрывы легочной паренхимы с формированием воздушных полостей или внутрилегочных гематом, дистелектазов (сочетание участков ателектаза и эмфиземы), кровоизлияния в легочную паренхиму, имбиция альвеол кровью, разрушения участков легочной паренхимы [1, 2]. Вследствие применения современного оружия, обладающего большой кинетической энергией, мы наблюдаем значительное число случаев ушибов легких, которые характеризуются длительными функциональными расстройствами респираторной системы. Знание этих проблем, наблюдение за пациентами данной категории позволяет определить направления фармакологической коррекции и медицинской реабилитации с целью профилактики формирования фиброзных изменений легочной ткани.

Таким образом, **цель настоящего исследования** – изучить влияние огнестрельных ранений ГК (проникающих и непроникающих) и ЗТГ на функциональное состояние респираторной системы.

## Материалы и методы

В исследование включены 78 пациентов с диагнозом сочетанной травмы, в том числе огнестрельным проникающим/непроникающим ранением ГК или ЗТГ. У 47 (60%) пациентов повреждение легких сопровождалось оскольчатыми переломами ребер, в единичных случаях – переломом грудины, лопатки, ключицы, у 71 (91%) – гемотораксом, у 67 (86%) – пневмотораксом, у 41 (53%) – подкожной эмфиземой мягких тканей. По компьютерной томографии органов ГК у 69 (88,5%) пациентов диагностированы ушиб легкого (посттравматический пульмонит), у 38 (49%) – гидроторакс, у 20 (26%) – ателектазы в легких, у 6 (8%) –

плеврит. Болевой синдром отмечали 69 (88,5%) пациентов. Медиана [интерквартильный размах] срока давности получения травмы на момент функциональных исследований респираторной системы составила 17 [15; 22] дней.

Все пациенты находились на обследовании и лечении в ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». Комплексное лечение включало необходимую медикаментозную терапию (при наличии показаний – антикоагулянты, ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхолитики, в случае присоединения бактериальной инфекции – антибактериальная терапия) и индивидуальную программу медицинской реабилитации (медицинский массаж, дыхательная гимнастика, физиотерапевтическое лечение).

С учетом возможных функциональных нарушений респираторной системы всем пациентам выполнены спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест. Форсированные дыхательные маневры проводились с большой осторожностью с учетом относительных противопоказаний, а именно: болевого синдрома, пневмоторакса в анамнезе, операции на ГК менее 4 нед назад [3].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (протокол №254 от 20.04.2022).

Исследования проводились на оборудовании MasterScreen Body/Diff (ViasysHealthcare, ErichJager, Германия) с соблюдением отечественных и международных требований [3–6]. Диффузионная способность легких (ДСЛ) оценивалась по монооксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина.

Проанализировали следующие параметры: спокойная жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, общая емкость легких (ОЕЛ<sub>пл</sub>), остаточный объем легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ<sub>пл</sub>, функциональная остаточная емкость легких, измеренная методом бодиплетизмографии (ФОЕ<sub>пл</sub>), отношение ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub>, емкость вдоха (Е<sub>вд</sub>), резервный объем выдоха (РО<sub>вдд</sub>), общее бронхиальное сопротивление (Raw<sub>общ</sub>); трансфер-фактор по монооксиду углерода, скорректированный по уровню гемоглобина (DLCO), альвеолярный объем (VA), разница между ОЕЛ<sub>пл</sub> и ОЕЛ, измеренная по разведению инертного газа (ОЕЛ<sub>диф</sub>), а именно:  $\Delta\text{ОЕЛ} = \text{ОЕЛ}_{\text{пл}} - \text{ОЕЛ}_{\text{диф}}$ .

При анализе показателей, полученных в результате комплексного функционального исследования системы дыхания, использованы должные значения Европейского сообщества стали и угля (European Community for Steel and Coal 1993). Результаты выражали в процентах от должного значения (%долж.): полученное значение/должное значение

**Савушкина Ольга Игоревна** – канд. биол. наук, зав. отд-нием исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

**Астанин Павел Андреевич** – аспирант ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ФГБНУ НИИ МТ. E-mail: med\_cyber@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1854-8686

**Малашенко Мария Михайловна** – канд. мед. наук, зав. отд-нием физиотерапии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: mar-malashenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8204-6269

**Пыхтин Игорь Викторович** – зам. нач. по медицинскому снабжению ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: gvkg@mail.ru

**Кузьмина Екатерина Рафаильевна** – канд. мед. наук, врач отд-ния исследований функции внешнего дыхания центра функционально-диагностических исследований ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: damietta@mail.ru

**Olga I. Savushkina** – Cand. Sci. (Biol.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: olga-savushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7486-4990

**Pavel A. Astanin** – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Izmerov Research Institute of Occupational Health. E-mail: med\_cyber@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1854-8686

**Maria M. Malashenko** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: mar-malashenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8204-6269

**Igor V. Pyhtin** – Deputy Head of Medical Supply, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: gvkg@mail.ru

**Ekaterina R. Kuzmina** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: damietta@mail.ru

Таблица 1. Характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=10)	p
Пол (мужской), n (%)	68 (100)	10 (100)	1,000
Возраст, лет	27,5 [23,0; 36,0]	26,5 [20,0; 30,5]	0,553
Рост, см	176 [172; 181]	179 [175; 183]	0,584
Масса тела, кг	72,5 [66,0; 83,0]	74,5 [69,2; 80,0]	0,999
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,0 [22,0; 26,1]	25,0 [23,2; 26,0]	0,890

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: данные представлены как n (%) – число пациентов (доля, %) или медианные значения и интерквартильный размах (Ме [Q1; Q3]).

ние×100%. Для легочных объемов нижняя граница нормы (НГН) рассчитывалась по формуле: НГН = должное среднее значение - 1,645×σ, где σ – стандартное отклонение от среднего, за исключением параметров  $E_{\text{вд}}$ ,  $PO_{\text{вд}}$  и VA, для которых за НГН принимали значение 80 %долж. Для соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ за НГН принимали значение 0,7. Верхняя граница нормы (ВГН) для легочных объемов рассчитывалась по формуле ВГН = должное среднее значение + 1,645×σ. Для показателя Raw<sub>общ</sub> за ВГН принимали значение 0,3 кПа×с/л. Интерпретация функциональных показателей респираторной системы осуществлялась с учетом отечественных и международных рекомендаций [3, 7].

Выполнено проспективное поперечное исследование. Статистическая обработка данных проводилась с применением программно-прикладного пакета SPSS 23. Для описания количественных данных рассчитывались медиана и интерквартильный размах (Ме [Q1; Q3]). Оценка различий между количественными показателями производилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки различий между качественными показателями осуществлялись построение таблиц сопряженности и их последующий анализ с использованием точного критерия Фишера. Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Общая выборка обследованных была разбита на две группы: группа 1 – пациенты с огнестрельными проникающими ранениями ГК – 68 (87%) пациентов, группа 2 – пациенты с ЗТГ или огнестрельными непроникающими ранениями ГК – 10 (13%) пациентов. Результаты исследования приведены в табл. 1 и 2.

Анализ данных табл. 1 и 2 показал, что в обеих группах были 100% мужчин, медиана возраста которых в группе 1 составила 27,5 [23,0; 36,0] года, в группе 2 – 26,5 [20,0; 30,5] года, статистически значимых различий по возрасту между группами не выявлено.

При статистическом анализе в группе 1 были снижены медианы показателей ЖЕЛ преимущественно за счет  $E_{\text{вд}}$ , ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>. Соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, а также медианы  $PO_{\text{вд}}$ ,  $OEL_{\text{пл}}$ ,  $FOE_{\text{пл}}$ ,  $FOE_{\text{пл}}/OEL_{\text{пл}}$ , ООЛ,  $OOL/OEL_{\text{пл}}$  и Raw<sub>общ</sub> сохранились в пределах нормальных значений. Однако у 9 (13%) пациентов выявлено снижение соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ < 0,7, что дало основание диагностировать обструктивный тип вентиляционных нарушений. Кроме того, у 20 (29%) пациентов выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений на основании снижения  $OEL_{\text{пл}}$  ( $OEL_{\text{пл}} < \text{НГН}$ ). Значения параметров  $FOE_{\text{пл}}$  и  $FOE_{\text{пл}}/OEL_{\text{пл}}$  были увеличены у 14 (20%) и 23 (34%) пациентов соответственно, параметров ООЛ и  $OOL/OEL_{\text{пл}}$  – у 28 (41%) и 38 (56%) пациентов соответственно. Медианы показателей DLCO и VA были снижены и составили 68 и 77%долж. соответственно, что позволило диагностировать нарушение ДСЛ. Частоты снижения показателей DLCO и VA составили 79 и 59% соответственно. Медиана показателя ΔOEL была увеличена (более 500 мл), что указывало на увеличение неventилируемого объема легких [8]. Частота увеличения ΔOEL составила 53%.

Таблица 2. Параметры спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста

Параметр	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=10)	p
ЖЕЛ, %долж.	77,7 [63,5; 90,2]	86,5 [71,2; 99,0]	0,531
ЖЕЛ < НГН, n (%)	43 (63)	4 (40)	0,377
ФЖЕЛ, %долж.	79,0 [64,9; 94,0]	90,5 [64,7; 104]	0,649
ФЖЕЛ < НГН, n (%)	34 (50)	4 (40)	0,841
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	75,5 [64,7; 89,7]	90,0 [64,5; 108]	0,635
ОФВ <sub>1</sub> < НГН, n (%)	37 (54)	4 (40)	0,697
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, %	81,2 [76,0; 87,8]	81,9 [77,2; 84,0]	0,970
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ < 0,7, n (%)	9 (13)	2 (20)	0,849
$OEL_{\text{пл}}$ , %долж.	89,6 [80,7; 102]	97,0 [80,5; 102]	0,835
$OEL_{\text{пл}} < \text{НГН}$ , n (%)	20 (29)	3 (30)	0,796
$FOE_{\text{пл}}$ , %долж.	106 [97,7; 122]	104 [98,3; 121]	0,952
$FOE_{\text{пл}} > \text{ВГН}$ , n (%)	14 (20)	2 (20)	0,999
$FOE_{\text{пл}}/OEL_{\text{пл}}$ , %долж.	112 [102; 125]	103 [95,3; 118]	0,456
$FOE_{\text{пл}}/OEL_{\text{пл}}$ , % > ВГН, n (%)	23 (34)	4 (40)	0,454
ООЛ, %долж.	135 [107; 157]	113 [109; 145]	0,913
ООЛ > ВГН, n (%)	28 (41)	3 (30)	0,798
ООЛ/ $OEL_{\text{пл}}$ , %долж.	139 [119; 172]	115 [104; 138]	0,332
ООЛ/ $OEL_{\text{пл}}$ , % > ВГН, n (%)	38 (56)	3 (30)	0,312
$PO_{\text{вд}}$ , %долж.	82,0 [64,2; 100]	85,0 [61,5; 99,5]	0,997
$PO_{\text{вд}} < \text{НГН}$ , n (%)	30 (44)	4 (40)	0,971
$E_{\text{вд}}$ , %долж.	74,5 [58,7; 86,8]	83,5 [72,2; 102]	0,347
$E_{\text{вд}} < \text{НГН}$ , n (%)	40 (59)	4 (40)	0,536
Raw <sub>общ</sub> , кПа×с/л	0,20 [0,17; 0,25]	0,21 [0,17; 0,23]	1,000
DLCO, %долж.	68,0 [61,0; 78,0]	70,5 [67,9; 83,0]	0,513
DLCO < НГН, n (%)	54 (79)	7 (70)	0,798
VA, %долж.	77,3 [67,2; 86,2]	86,8 [73,0; 100]	0,402
VA < НГН, n (%)	40 (59)	5 (50)	0,871
ΔOEL, л	0,56 [0,27; 0,82]	0,40 [0,10; 0,66]	0,457
ΔOEL > 0,5 л, n (%)	36 (53)	5 (50)	0,985

При статистическом анализе в группе 2 медианы показателей легочных объемов, емкостей и бронхиального сопротивления в целом по группе были в пределах нормальных значений. Вместе с тем ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> снижены у 4 (40%) пациентов, соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ – у 2 (20%) пациентов. Кроме того, у 3 (30%) пациентов выявлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений. Значения параметров  $FOE_{\text{пл}}$  и  $FOE_{\text{пл}}/OEL_{\text{пл}}$  увеличены у 2 (20%) и 4 (40%) пациентов соответственно, параметров ООЛ и  $OOL/OEL_{\text{пл}}$  – у 3 (30%) пациентов. Медиана DLCO была снижена и составила 70,5%долж., медианы VA и ΔOEL находились в пределах нормальных значений. Однако у 50% пациентов из данной группы отмечалось увеличение неventилируемого объема легких.

Вместе с тем статистически значимых различий изучаемых показателей между группами не выявлено.

## Обсуждение

Настоящее исследование выполнено в ранний период выздоровления в среднем на 17-й день после получения сочетанной травмы, когда пациенты предъявляют ряд жалоб, разобраться в которых помогают в том числе функциональные исследования респираторной системы. Полученные результаты показали, что гораздо чаще на это исследование направляются пациенты с огнестрельными проникающими ранениями ГК и значительно реже – с ЗТГ или огнестрельными непроникающими ранениями, о чем свидетельствуют объемы выборки: 68 пациентов в группе 1 и гораздо меньше (10 пациентов) в группе 2. Однако

несмотря на то, что медианы легочных объемов у пациентов группы 2 сохранялись в пределах нормальных значений, ДСЛ и альвеолярный объем были снижены, что указывало на глубокое альвеолярное повреждение у данной категории пациентов.

Известно, что ударная волна, производимая взрывом и высокоскоростными снарядами, может быть причиной серьезных повреждений легочной ткани (легочных геморагий) и связанных с ними осложнений, таких как ушиб (пульмонит), острый респираторный дистресс-синдром и, как следствие, длительное нарушение трудоспособности [2]. В месте воздействия ударной волны происходит разрыв альвеолярных перегородок, расслоение легочной ткани, а также чрезмерное расширение пузырьков газа, содержащихся в легких, которое обуславливает эффект внутреннего взрыва, усугубляющего полученные повреждения. Кроме того, кровотечение в сегментах легких, непосредственно не подвергшихся воздействию ударной волны, может вызывать бронхоспазм, увеличение секреции слизи, уменьшение ее клиренса из дыхательных путей, уменьшение продукции сурфактанта, что оказывает дополнительное негативное действие на легочную ткань [9]. Таким образом, функциональные нарушения респираторной системы, выявляемые в посттравматическом периоде, являются следствием патоморфологических и патофизиологических изменений в легких, обусловленных воздействием ударной волны.

Кроме того, на функциональное состояние респираторной системы, а именно вентиляционную способность легких, оказывают влияние повреждения ГК (переломы ребер, лопатки, ключицы), которые являются причиной ограничения ее подвижности и болевого синдрома, а также слабость мышц, в том числе дыхательных, что обуславливало снижение показателей ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>. Вследствие болевого синдрома мы не настаивали на выполнении форсированных дыхательных маневров и рекомендовали повторить исследование в динамике после стабилизации состояния пациента.

В нашей предыдущей работе, выполненной на небольшой выборке пациентов [10], мы показали, что после проникающих ранений ГК чаще всего имеют место неспецифический паттерн вентиляционных нарушений [снижение ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и ОФВ<sub>1</sub> при сохранении ОЕЛ<sub>пл</sub> и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (ФЖЕЛ) в пределах нормальных значений], чуть реже – нарушение вентиляционной функции легких по рестриктивному типу, а также нарушение ДСЛ.

В настоящем исследовании по данным бодиплетизмографии, которая выполняется при спокойном дыхании, установлен рестриктивный тип вентиляционных нарушений у 20 (29%) пациентов из группы 1 и у 3 (30%) пациентов из группы 2. Из них у 6 (9%) пациентов группы 1 выявлена простая рестрикция [снижение ОЕЛ<sub>пл</sub>, ЖЕЛ (ФЖЕЛ), ООЛ при сохранении ООЛ/ОЕЛ<sub>пл</sub> и ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub> в пределах нормальных значений], что обусловлено легочными причинами (посттравматические изменения легочной ткани). У 14 (20%) больных из группы 1 и у 3 (30%) из группы 2 диагностирована комплексная рестрикция [снижение ОЕЛ, ЖЕЛ (ФЖЕЛ) при увеличении ООЛ/ОЕЛ<sub>пл</sub> и/или ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub>] вследствие как изменений легочной ткани, так и внелегочных причин (мышечной слабости и/или ограничения подвижности ГК). Кроме того, увеличение ООЛ/ОЕЛ<sub>пл</sub> и/или ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub> при отсутствии обструкции дыхательных путей может быть обусловлено увеличением невентилируемого объема в легких у обследованных пациентов, прежде всего в результате образования воздушных полостей вследствие разрывов легочной паренхимы, а также за счет внутрилегочных гематом, дистелектазов, раневых каналов и подкожной эмфиземы мягких тканей ГК.

Неспецифический паттерн вентиляционных нарушений выявлен у 15 (22%) пациентов из группы 1 и не выявлен

в группе 2. Сохранение ОЕЛ и соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ (ФЖЕЛ) в пределах нормы при снижении ЖЕЛ (ФЖЕЛ) и ОФВ<sub>1</sub>, как правило, сопровождалось увеличением соотношений ФОЕ<sub>пл</sub>/ОЕЛ<sub>пл</sub> и ООЛ/ОЕЛ<sub>пл</sub>, что указывает на перечисленные выше причины (мышечную слабость, ограничение подвижности ГК, увеличение невентилируемого объема в легких).

На увеличение невентилируемого объема в легких также указывало увеличение показателя ΔОЕЛ у 53 и 50% пациентов из групп 1 и 2 соответственно, который рассчитывается по результатам бодиплетизмографии и диффузионного теста.

Однако особое внимание обращает на себя нарушение ДСЛ у пациентов обеих групп, а именно у 79% пациентов из группы 1 и у 70% пациентов из группы 2. Это наиболее важный вопрос, так как снижение ДСЛ может сохраняться длительно и сопровождаться нетрудоспособностью пациента. Очевидно, что снижение ДСЛ свидетельствует о сохраняющихся изменениях в ткани легких и требует создания программ для медикаментозной коррекции. Так, одним из наиболее перспективных методов является терапия с использованием антикоагулянтов [2], которая в случае снижения ДСЛ может быть пролонгированной.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследований, включая легочные функциональные тесты, а также анамнез и жалобы учитываются при проведении в условиях стационара медицинской реабилитации, направленной на восстановление в том числе функции респираторной системы. Программа медицинской реабилитации направлена на купирование болевого синдрома, активацию диафрагмального дыхания, улучшение бронхиальной проходимости, улучшение экскурсии ГК, усиление регенерационных процессов поврежденных тканей, профилактику посттравматического пневмофиброза и коррекцию психоэмоционального состояния.

С целью контроля результатов лечения, процессов восстановления и объективной оценки вентиляционной и газообменной функций легких при прохождении военно-врачебной комиссии легочные функциональные тесты целесообразно повторять в динамике.

## Заключение

Таким образом, как огнестрельные проникающие, так непроникающие ранения ГК и ЗТГ оказывают негативное влияние, в том числе на функциональное состояние респираторной системы, и в большей степени на газообменную функцию легких, что требует создания программ медикаментозной коррекции и более длительного реабилитационного лечения такой категории 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.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» (протокол №254 от 20.04.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Burdenko Main Military Clinical Hospital (protocol №254 of 20.04.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**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.

## Литература/References

1. Самохвалов И.М., Гаврилин С.В., Супрун А.Ю., и др. Роль ушиба легких в патогенезе дыхательных расстройств при тяжелой сочетанной травме груди. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011;8(5):11-6 [Samokhvalov IM, Gavrilin SV, Suprun AY, et al. The role of pulmonary contusion in the pathogenesis of respiratory disorders in severe concomitant chest trauma. *Vestnik Anesthesiology and Resuscitation*. 2011;8(5):11-6 (in Russian)].
2. Крюков Е.В., Чуприна А.П., Зайцев А.А. Травма груди. В: *Респираторная медицина*. М., 2017. Т. 3. С. 174-81 [Kryukov EV, Chuprina AP, Zaitsev AA. *Trauma grudi*. In: *Respiratornaia meditsina*. Moscow, 2017. Vol. 3. P. 174-81 (in Russian)].
3. Методическое руководство: Спирометрия. Российское респираторное общество. 2023. Режим доступа: <https://spulmo.ru>. Ссылка активна на 10.02.2023 [Spirometry. Methodological guide. Russian respiratory society. 2023. Available at: <https://spulmo.ru>. Accessed: 10.02.2023 (In Russian)].
4. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22. DOI:10.1183/09031936.05.00035005
5. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, et al. 2017 ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1600016. DOI:10.1183/13993003.00016-2016
6. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):70-88. DOI:10.1164/rccm.201908-1590ST
7. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. DOI:10.1183/09031936.05.00035205.
8. Каменева М.Ю. Синдром нарушения легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2015;56:14-20 [Kameneva MYu. Syndromes of gas exchange abnormalities in patients with interstitial lung diseases. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2015;56:14-20 (in Russian)].
9. Cohn S, Dubose JJ. Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg*. 2010;34(8):1959-70. DOI:10.1007/s00268-010-0599-9
10. Савушкина О.И., Зайцев А.А., Малашенко М.М., и др. Функциональные нарушения системы дыхания у пациентов с проникающими ранениями легких: дизайн проспективного исследования. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):199-204 [Savushkina OI, Zaitsev AA, Malashenko MM, et al. Functional disorders of the respiratory system in patients with penetrating lung wounds: study prospective design. *Consilium Medicum*. 2022;24(3):199-204 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.3.201527

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «пульмонология»: опыт первого года работы и перспективы развития

С.Н. Авдеев, Н.А. Вознесенский<sup>✉</sup>, З.М. Мерзоева, Л.Ю. Никитина, З.Г-М. Берикханов

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

## Аннотация

В статье освещены основные направления деятельности НМИЦ по профилю «пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Изложены основные результаты клинической, аналитической и образовательной деятельности, определены перспективы развития пульмонологической службы РФ, текущие проблемы и их решения.

**Ключевые слова:** национальный медицинский исследовательский центр, пульмонология, современные методы, образование, эффективность

**Для цитирования:** Авдеев С.Н., Вознесенский Н.А., Мерзоева З.М., Никитина Л.Ю., Берикханов З.Г-М. Национальный медицинский исследовательский центр по профилю «пульмонология»: опыт первого года работы и перспективы развития. Consilium Medicum. 2023;25(3):218–222. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202171

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# National Medical Research Center for Pulmonology: experience of the first year of work and development prospects: A review

Sergey N. Avdeev, Nikolay A. Voznesenskiy<sup>✉</sup>, Zamira M. Merzhoeva, Lidia Yu. Nikitina, Zelimkhan G-M. Berikkhanov

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

## Abstract

The article highlights the main activities of the National Medical Research Center for Pulmonology of the Sechenov University. The main results of clinical, analytical and educational activities are outlined. The prospects for the development of the pulmonological service of the Russian Federation, current problems and their solutions are determined.

**Keywords:** national medical research center, pulmonology, modern methods, education, efficiency

**For citation:** Avdeev SN, Voznesenskiy NA, Merzhoeva ZM, Nikitina LY, Berikkhanov ZGM. National Medical Research Center for Pulmonology: experience of the first year of work and development prospects: A review. Consilium Medicum. 2023;25(3):218–222.

DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202171

Национальные медицинские исследовательские центры (НМИЦ) созданы и развиваются в составе национального проекта «Здравоохранение» и федерального проекта «Развитие сети национальных медицинских ис-

следовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» [1].

Интегральной целью деятельности НМИЦ является повышение эффективности и качества оказания меди-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Вознесенский Николай Арнольдович** – канд. мед. наук, нач. отд. анализа образовательных программ НМИЦ пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: voznes.na@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8216-417X

**Авдеев Сергей Николаевич** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии Института клинической медицины, дир. НМИЦ пульмонологии, дир. центра пульмонологии и респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5999-2150

**Мерзоева Замира Магомедовна** – канд. мед. наук, нач. отд. анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи НМИЦ пульмонологии, зав. отд-нием пульмонологии УКБ №4 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3174-5000

**Никитина Лидия Юрьевна** – д-р мед. наук, врач-методист отд. анализа образовательных программ НМИЦ пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7722-5457

**Берикханов Зелимхан Гези-Махмаевич** – канд. мед. наук, врач-методист отд. анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи НМИЦ пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4335-3987

<sup>✉</sup>**Nikolay A. Voznesenskiy** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: voznes.na@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8216-417X

**Sergey N. Avdeev** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5999-2150

**Zamira M. Merzhoeva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-3174-5000

**Lidia Yu. Nikitina** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-7722-5457

**Zelimkhan G-M. Berikkhanov** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4335-3987

**Таблица 1. Основные проблемы оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология» и подходы к их решению**

Проблемы	Пути решения
Субтотальная неуклоплектованность амбулаторной службы и качество подготовки пульмонологов	Повышение престижа специальности, авторитет лидеров пульмонологической службы, ранняя поляризация студентов (3–5-й курсы), наглядность преподавания. Внедрение в структуру образовательной программы ординатуры бронхологии, респираторной поддержки как дисциплин по выбору
Отсутствие данных о числе пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, саркоидозом	Внедрение МКБ-11. Ведение локальных реестров в субъектах РФ
Дефицитные тарифы ОМС и КСГ	Работа НМИЦ с ФОМС, ЦЭККМП, письма от руководителей МО, ГВС субъектов. Цель: разгруппировка КСГ по дозам ГИБТ, наполнение тарифов ОМС с целью полноценного инструментального профильного обследования (функциональная диагностика, бронхология, морфология)
Проблема несогласованной практики ведения пациентов с НТБМБ	Инициация терапии, стационарная терапия при прогрессировании и лекарственное обеспечение – служба фтизиатрии, ведение пациента, динамическое наблюдение за пациентами, не требующими терапии, – пульмонолог
Сложности принятия решений относительно диагностической и лечебной тактики при ИЗЛ	Создание междисциплинарных комиссий по ИЗЛ: главные специалисты пульмонолог, ревматолог, рентгенолог, бронхолог, торакальный хирург
Проблема маршрутизации пациентов	Приказы по маршрутизации требуют обновления с учетом оснащения/компетенций специалистов стационаров МО
	Имеют место «серые зоны» пульмонологически неприкрепленного населения, решение вопроса через межрайонные МО, телемедицину терапевт-пульмонолог
Автоматизация рабочих мест пульмонологов стационара и поликлиники	Программное обеспечение для просмотра изображений КТ, рентгенограмм, фактических остатков лекарственных препаратов
Преимущество стационара и амбулаторной службы	Отслеживание обращений к терапевту/пульмологу выписанных пациентов с использованием созданных колл-центров, контроль получения льготного лекарственного обеспечения
Оснащение стационарной службы и кабинетов пульмонолога	Дооснащение стационарной службы приборами для НВЛ, кардиореспираторного скрининга. Внесение изменений в Порядок 916н по оснащению пульмонологических центров современным оборудованием для функциональной и бронхологической диагностики. Предложение подано в Минздрав России
Анализ смертности от управляемых и потенциально управляемых причин	Анализ случаев смерти от астмы, ХОБЛ (трудоспособный возраст). Разработка субъект-специфических мер
Качество предоставляемых статистических данных	Взаимодействие ГВС с отделами специализированной медицинской помощи, МИАЦ
Примечание. МКБ-11 – Международная классификация болезней 11-го пересмотра, ОМС – обязательное медицинское страхование, ФОМС – Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, ЦЭККМП – центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, НТБМБ – нетуберкулезные микобактерии, МИАЦ – медицинский информационно-аналитический центр, КСГ – клиничко-статистические группы, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.	

цинской помощи в Российской Федерации по каждому из профилей медицинской помощи [1]. Важнейшими составляющими реализации этой цели служат повышение качества профессионального образования врачей по специальности и внедрение инновационных методов лечения, диагностики, профилактики и реабилитации в практическое здравоохранение.

Сеть НМИЦ создается на основе системы центров лидерства и результатов аудита научных организаций Минздрава России (приказы Минздрава России №622 от 11 сентября 2017 г. и №125 от 21 марта 2017 г.).

НМИЦ по профилю «пульмонология» начал свою работу в ноябре 2021 г. [2, 3].

Функционирование НМИЦ как «головных» организаций основано на взаимодействии с «якорными» краевыми, республиканскими, областными, окружными медицинскими организациями в каждом субъекте РФ, которые, в свою очередь, должны транслировать результаты проведенной работы в другие медицинские организации региона.

Взаимодействие НМИЦ с «якорными» медицинскими организациями осуществляется посредством:

- проведения консультаций/консилиумов с применением телемедицинских технологий, виртуальных обходов, разборов сложных случаев в режиме телеконференции;
- осуществления выездных мероприятий в субъекты РФ для оказания методической помощи с организацией оказания медицинской помощи по профилю, в том числе в отношении внедрения клинических рекомендаций и систем контроля качества.

**Основные направления деятельности НМИЦ пульмонологии:**

1. Организационно-методическое руководство медицинскими организациями субъектов РФ по профилю «пульмонология».
2. Внедрение инновационных методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

3. Деятельность в области подготовки медицинских кадров: проведение образовательных мероприятий, совершенствование программ постдипломного образования врачей-пульмонологов.

4. Аналитическая и экспертная деятельность: анализ данных заболеваемости, инвалидности, смертности по профилю, лекарственного обеспечения. Участие в разработке и экспертизе нормативных документов по профилю.

5. Формирование востребованных направлений научных разработок, в том числе организация многоцентровых научных исследований.

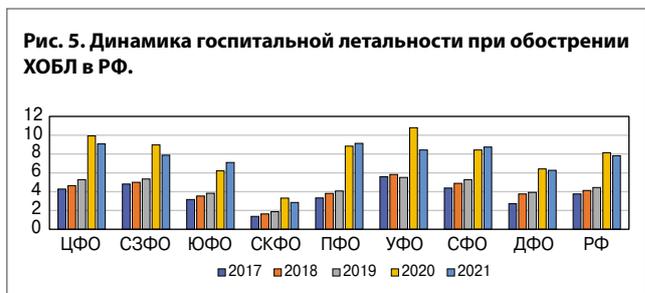
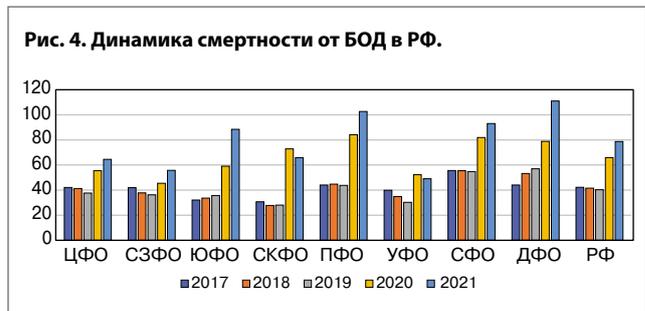
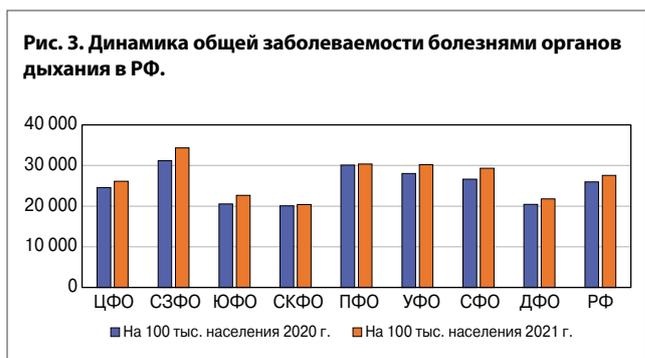
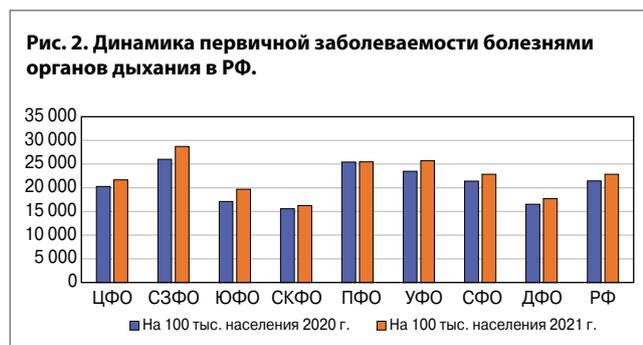
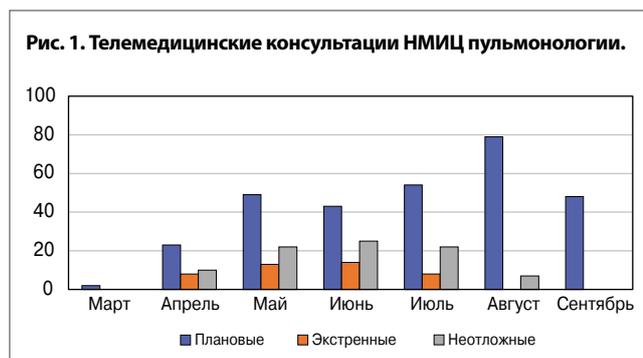
6. Лечебно-консультативная работа: телемедицинские консультации, амбулаторная и стационарная медицинская помощь наиболее сложным пациентам с заболеваниями легких.

### **Совместные выездные мероприятия в субъектах РФ**

За период с ноября 2021 по октябрь 2022 г. выполнено 29 выездов в субъекты РФ. Проанализированы организация и качество оказания медицинской помощи по профилю, внедрение клинических рекомендаций, информационных систем, систем контроля качества медицинской помощи. В результате этой работы выявлены следующие характерные проблемы и намечены пути их решения (табл. 1).

В рамках доработки отчетных форм по «заочному» анализу качества оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология» в субъектах РФ разработана унифицированная база данных, в настоящее время собранная в рамках данного проекта информация находится на стадии обработки и анализа.

Определены «точки роста» – ключевые регионы с развитой пульмонологической службой, кадровым и образовательным потенциалом для ее качественного развития. Данные субъекты будут приоритетными в отношении



внедрения современных диагностических методов, образовательных и научно-исследовательских проектов НМИЦ.

**Телемедицинские консультации**

С 28 марта 2022 г. сотрудники НМИЦ осуществляют телемедицинские консультации субъектов РФ, данное направление курируют и реализуют начальник отдела анализа кадровой политики и мониторинга организации медицинской помощи, заведующая отделением пульмонологии. За период с марта по сентябрь проведено 426 консультаций, из них 149 (35%) человек получили стационарную помощь в отделении УКБ №4 (рис. 1).

Возможностью дистанционных консультаций воспользовались 56 субъектов. В структуре проконсультированных больных преобладали интерстициальные заболевания легких – ИЗЛ (155), пневмонии (124), бронхообструктивные заболевания (81).

**Аналитическая деятельность**

Для анализа статистической информации сотрудники НМИЦ используют данные Росстата, ФГБУ ЦНИИОИЗ, а также проводится их сопоставление и дополнение с учетом данных, предоставляемых министерствами здравоохранения (МЗ) и медицинскими организациями (МО) субъектов при подготовке и в процессе выездов в регионы.

По результатам изучения динамики заболеваемости по основным нозологиям выявлено следующее: имеет место тенденция к увеличению как первичной, так и общей заболеваемости по профилю в федеральных округах (ФО), в большей степени в Северо-Западном, Приволжском, Уральском ФО (рис. 2, 3).

Полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют о повышении влияния внешних (инфекции, профессиональные и бытовые аэрополлютанты, курение и др.) факторов/триггеров, с другой – о повышении уровня выявляемости болезней органов дыхания (БОД) в условиях отлаженного диагностического процесса.

Отмечена негативная динамика смертности от БОД, более выраженная на протяжении последних 2 лет на фоне пандемии коронавирусной инфекции (рис. 4). Следует обратить особое внимание на рост показателя в Южном, Приволжском, Сибирском, Дальневосточном ФО. Дальнейшее планирование выездной и аналитической деятельности НМИЦ будет проводиться с учетом изложенного, а

также в тесном взаимодействии с главными внештатными специалистами (ГВС) данных округов.

Лидирующие позиции по смертности от астмы занимают: Республика Башкортостан, Республика Татарстан, Калужская область, Республика Марий Эл, Магаданская область. Это управляемая причина смерти, следовательно, необходим разбор каждого летального исхода с выявлением трендов и «мишеней» для организационных и образовательных вмешательств.

Показатели смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) достигают в регионах 65 на 100 тыс. населения. Наиболее неблагоприятно ситуация складывается в Приволжском и Сибирском ФО, применительно к субъектам – в Республике Башкортостан, Рязанской области, Курской области, Республике Марий Эл, Забайкальском крае. Данное заболевание характеризуется прогрессирующим инвалидизирующим течением и превалирует среди причин смерти по профилю «пульмонология». Следовательно, модель организации медицинской помощи данной категории пациентов требует обновления как со стороны профилактики, так и со стороны лекарственного обеспечения и программ реабилитации [4, 5].

Значительно повысилась в течение последних 2 лет госпитальная летальность при ХОБЛ (рис. 5).

Выявленные тенденции учитываются при планировании образовательных мероприятий НМИЦ.

**Образовательная и научная деятельность**

Образовательная деятельность НМИЦ пульмонологии направлена на совершенствование подготовки врачей-пульмонологов, в том числе путем оптимизации программ постдипломного образования.

НМИЦ проводит научно-практические мероприятия (НПМ) в режиме телеконференции, а также разрабатывает

Таблица 2. Образовательная деятельность НМИЦ пульмонологии в 2022 г.

Тема	Проведение НПМ в режиме телеконференции	Разработка ИОМ
НВЛ и кислородотерапия	Лекция	Да
COVID-19: ведение пациентов в стационаре	Лекция	–
Респираторная поддержка при острой дыхательной недостаточности	Виртуальный обход	Да
Гиперчувствительный пневмонит	Лекция с разбором клинического случая	Да
Легочная гипертензия	1. Виртуальный обход. 2. Лекция	Да
ХОБЛ с частыми обострениями	Лекция с разбором клинического случая	Да
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Лекция с разбором клинического случая	Да
Бронхиальная астма: особенности ведения пациентов с различными фенотипами	Виртуальный обход	Да
Дифференциальная диагностика легочных диссеминаций	Лекция с разбором клинического случая	Да
Саркоидоз органов дыхания	Виртуальный обход	Да
Идиопатический легочный фиброз	Лекция с разбором клинического случая	Да
Всего в 2022 г.	12	10

для размещения на портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России интерактивные образовательные модули (ИОМ) для самостоятельного изучения. Основные тематики образовательной деятельности выбраны, чтобы улучшить знания врачей в наиболее сложных областях пульмонологии, а также с учетом выявленных во время выездных мероприятий проблем (табл. 2).

В НПМ, проведенных НМИЦ пульмонологии в режиме телеконференции в марте–сентябре 2022 г., принимали участие от 52 до 365 врачей (в среднем – 58). Существует проблема недостаточного охвата аудитории пульмонологов образовательными мероприятиями НМИЦ. С целью информационной поддержки деятельности НМИЦ организованы телеграм-канал [https://t.me/NMRC\\_pulmo](https://t.me/NMRC_pulmo) и сайт в Интернете <https://pulmo-nmic.ru>.

Дополнительной образовательной инициативой НМИЦ пульмонологии стали научно-практические конференции «Актуальные вопросы пульмонологии». Первая конференция НМИЦ пульмонологии проведена 27 апреля 2022 г. (аккредитована Советом непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава России, 6 кредитов). В дальнейшем планируется проводить конференции НМИЦ пульмонологии на регулярной основе 2 раза в год. Очередная конференция должна состояться 1–2 декабря 2022 г.

Клиническая и образовательная деятельность НМИЦ неразрывно связана с процессом внедрения современных методов диагностики и терапии в практическую деятельность пульмонологической службы. В 2022 г. в НМИЦ пульмонологии и клинике респираторной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) внедрены следующие методы:

- бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких;
- метод исследования силы дыхательной мускулатуры;
- кардиореспираторный скрининг;
- длительная кислородотерапия в амбулаторных условиях;
- неинвазивная вентиляция легких – НВЛ (в том числе в амбулаторных условиях);
- ингаляционная терапия гелиево-кислородной смесью.

Эти методы в настоящее время активно внедряются в медицинские организации субъектов РФ.

Проводится подготовка к внедрению в НМИЦ и в ведущие медицинские организации субъектов РФ по профилю «пульмонология» методов криобиопсии паренхимы легкого и бронхиальной термопластики.

Коллектив НМИЦ пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

включает 8 кандидатов медицинских наук и 3 докторов медицинских наук. Экспертный уровень сотрудников, подкрепленный клиническим и педагогическим стажем, научной продуктивностью коллектива, успешно сочетается с разноплановостью специализации и опыта сотрудников. В НМИЦ успешно работает модель мультидисциплинарного взаимодействия пульмонологов и специалистов в области интенсивной терапии, ревматологии, функциональной и лучевой диагностики, бронхологии, торакальной хирургии, что в итоге обеспечивает высокий уровень оказания медицинской помощи в НМИЦ и позволяет передавать в регионы лучшие практики.

Сотрудники НМИЦ и профессорско-преподавательский состав кафедры пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) вместе с врачами отделения пульмонологии УКБ №4, ординаторами, аспирантами образуют научную школу академика С.Н. Авдеева. Научная школа разрабатывает следующие актуальные направления: исследование хронических заболеваний легких с бронхообструкцией (ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхоэктазы), ИЗЛ с прогрессирующим фиброзом, легочной гипертензии, хронической дыхательной недостаточности, тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусного поражения легких, стойких постковидных интерстициальных поражений легких с персистирующей дыхательной недостаточностью и дисфункцией правых отделов сердца. Проводятся обоснование и внедрение в практику оказания медицинской помощи по профилю «пульмонология» новых и оптимизированных подходов к диагностике и лечению значимых с точки зрения прогноза и сложности ведения нозологий.

## Заключение

Следует отметить сформировавшуюся в Университете благоприятную среду, способствующую росту и развитию профессиональных компетенций как обучающихся, так и опытных профессионалов. Также успешное выполнение НМИЦ пульмонологии своих задач обеспечивается налаженным взаимодействием с ГВС – пульмонологами субъектов РФ, Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Центральным НИИ организации и информатизации здравоохранения Минздрава России.

**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.

С.Н. Авдеев – организация, основные направления деятельности, аналитическая деятельность НМИЦ; Н.А. Вознесенский – образовательная и научная деятельность НМИЦ; З.М. Мерзоева – выездная деятельность и телемедицинские консультации НМИЦ; Л.Ю. Никитина – выездная деятельность и научные направления НМИЦ.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.N. Avdeev – organization, main activity directions, the analytical activity of NMRC; N.A. Voznesenskiy – the educational and scientific activity of NMRC; Z.M. Merzhoeva – field activities and NMRC telemedicine consultations; L.Yu. Nikitina – field activities and scientific activities of NMRC.

**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. Федеральный проект «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/nmits>. Ссылка активна на 10.10.2022 [Federal project "Development of a network of national medical research centers and the introduction of innovative medical technologies". Available at: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/nmits>. Accessed: 10.10.2022 (in Russian)].
2. Приказ Минздрава России от 7 апреля 2021 г. №309 «Об утверждении Положения о формировании сети национальных медицинских исследовательских центров и об организации деятельности национальных медицинских исследовательских центров». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400547704/#review>. Ссылка активна на 20.03.2023 [Order of the Ministry of Health of Russia dated April 7, 2021 No. 309 "On approval of the Regulations on the formation of a network of national medical research centers and on the organization of the activities of national medical research centers". Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400547704/#review>. Accessed: 20.03.2023 (in Russian)].
3. Приказ Сеченовского Университета №1018 от 11.10.2021 «О внесении изменений в штатное расписание» [Приказ Сеченовского Университета №1018 от 11.10.2021 "О внесении изменений в штатное расписание" (in Russian)].
4. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235
5. Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Айсанов З.Р., и др. Проблемы и возможности для повышения диагностики бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в России: заключение совета экспертов. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):524-9 [Avdeev SN, Emelyanov AV, Aisanov ZR, et al. Problems and opportunities to improve diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Russia: resolution of advisory board. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):524-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.04.201487

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023