

CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №9, 2023

VOL. 25, No. 9, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных

Результаты наблюдательной программы «СУПРА»

Терапия моноклональными антителами COVID-19 во время беременности

Внебольничная пневмония – тактика антибактериальной терапии после пандемии COVID-19

Обострение ХОБЛ – обсуждение дискуссионных вопросов

Современные представления о режимах антимикробной терапии при обострении ХОБЛ

Мукоактивная терапия при внебольничной пневмонии

Терапия тонзиллофарингитов: преимущества комплексного подхода

Функциональные и органические дисфонии у профессионалов голоса

Радикальная операция на среднем ухе при лечении холестеатомы: история или реальность?

Микрохирургия хронических заболеваний гортани

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, №9

Зайцев Андрей Алексеевич,

д-р мед. наук, профессор, гл. пульмонолог
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», зав. каф.
пульмонологии (с курсом аллергологии)
ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ,
Москва, Россия

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

Чучалин Александр Григорьевич,

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

Рязанцев Сергей Валентинович,

д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной
работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР»,
Санкт-Петербург, Россия

Свиштушкин Валерий Михайлович,

д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха,
горла и носа Института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет),
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

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

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

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

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 25, NO. 9, 2023

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. 9

Andrey A. Zaytsev

M.D., Ph.D., Professor, Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University, Moscow, Russia

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

Aleksandr G. Chuchalin,

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

Sergey V. Ryazantsev,

M.D., Ph.D., Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Valery M. Svistushkin,

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

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 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

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

Sales Department

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Alina Antonova

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

a.antonova@omnidocctor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocctor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhanseva

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., 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)
 Мишушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., 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)
 Белевский А.С., 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)
 Сеницын 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)
 Секачова М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Семизлазова 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)
 Жолдобова 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 А.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. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

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

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

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

CARDIOLOGY

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

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

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

NEUROLOGY

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

NEPHROLOGY

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

ONCOLOGY

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

PHTHISIOLOGY

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

SURGERY

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

ENDOCRINOLOGY

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

Содержание

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности клинических проявлений и диагностики коморбидности диссеминированного туберкулеза легких, коронавирусной, пневмоцистной и пневмококковой пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

В.Ю. Мишин, А.В. Мишина, Д.А. Лежнев, А.Л. Собкин, И.В. Шашенков

551

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных

И.Ю. Бабаева, А.И. Шевченко, Д.В. Дудченко, К.А. Толочко, В.В. Романцов, Е.О. Нартов

558

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Сравнительный анализ методов создания виртуальных трехмерных моделей легких из КТ-снимков в практике противотуберкулезной организации с помощью программного обеспечения компании Materialise

А.Г. Наумов, А.С. Шпрыков, Д.А. Сутягина, Е.С. Гринин

565

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Опыт применения препарата Атериксен® в клинической практике. Результаты наблюдательной программы «СУПРА»

И.Ц. Кулагина, М.И. Багаева

573

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Терапия моноклональными антителами COVID-19 во время беременности

Д.И. Абдулганиева, Е.В. Дьякова, Э.В. Иванова, Н.Г. Шамсутдинова, А.Р. Янгугарова, Н.А. Нигматуллина, И.Ф. Фаткуллин

577

ОБЗОР

Внебольничная пневмония – тактика антибактериальной терапии после пандемии COVID-19

А.А. Зайцев, И.А. Гучев

581

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Дифференцированный подход к диагностике и лечению сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны: междисциплинарное взаимодействие

К.К. Баранов, Е.Н. Котова, Э.О. Вязьменов, А.А. Протасов

589

ОБЗОР

Терапия тонзиллофарингитов: преимущества комплексного подхода

С.В. Рязанцев, Г.С. Мальцева, С.С. Высоцкая

596

ОБЗОР

Обострение хронической обструктивной болезни легких – обсуждение дискуссионных вопросов

А.А. Зайцев

603

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Мукоактивная терапия при внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев, Е.А. Филон

611

ОБЗОР

Современные представления о режимах антимикробной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких

А.А. Зайцев, И.В. Лещенко

616

ОБЗОР

Рациональная муколитическая терапия амброксолом: спорное и бесспорное

С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин

623

ОБЗОР

Функциональные и органические дисфонии у профессионалов голоса (лекция)

Ю.Е. Степанова

629

ОБЗОР

Радикальная операция на среднем ухе при лечении холестеатомы: история или реальность?

В.С. Исаченко, В.В. Дворянчиков, С.Ю. Огнетов, К.И. Сотникова, Д.А. Цыдыпова

637

ОБЗОР

Микрохирургия хронических заболеваний гортани с использованием оптоволоконных лазеров (обзор литературы)

А.А. Кривопапов, П.А. Шамкина, А.И. Глущенко

642

Электронная статья. Полную версию номера читайте на сайте consilium.orscience.ru

Contents

	ORIGINAL ARTICLE	
Features of clinical manifestations and diagnosis of comorbidity of disseminated pulmonary tuberculosis, coronavirus, pneumocystis and pneumococcal pneumonia in patients with late stages of HIV infection with immunodeficiency		
Vladimir Yu. Mishin, Anastasiia V. Mishina, Dmitry A. Lezhnev, Aleksandr L. Sobkin, Ivan V. Shashenkov		551
	ORIGINAL ARTICLE	
Clinical features of the course of tuberculous meningitis in HIV-infected patients		
Irina Yu. Babaeva, Andrey I. Shevchenko, Diana V. Dudchenko, Christina A. Tolochko, Victor V. Romantsov, Egor O. Nartov		558
	ORIGINAL ARTICLE	
Comparative analysis of methods for creating virtual three-dimensional models of the lungs from computed tomography images in the practice of a tuberculosis organization using Materialise software		
Aleksey G. Naumov, Alexander S. Shpyrkov, Dina A. Sutyagina, Evgenii S. Grinin		565
	ORIGINAL ARTICLE	
Experience in using Aterixen® in clinical practice. Results of the "SUPRA" observation program		
Irina Ts. Kulagina, Madina I. Bagaeva		573
	ORIGINAL ARTICLE	
Monoclonal antibody therapy for COVID-19 during pregnancy		
Diana I. Abdulganieva, Ekaterina V. Dyakova, Era V. Ivanova, Nailya G. Shamsutdinova, Asiya R. Yangurazova, Nigina A. Nigmatullina, Ildar F. Fatkullin		577
	REVIEW	
Community-acquired pneumonia: antibiotic therapy approach after the COVID-19 pandemic		
Andrey A. Zaytsev, Igor A. Guchev		581
	ORIGINAL ARTICLE	
Differentiated approach to diagnosis and treatment to combined pathology of the pharynx, larynx and rhino-orbital zone: interdisciplinary interaction		
Konstantin K. Baranov, Elena N. Kotova, Eduard O. Vyazmenov, Artem A. Protasov		589
	REVIEW	
Therapy of tonsillopharyngitis: advantages of an integrated approach		
Sergey V. Ryazantsev, Galina S. Maltseva, Svetlana S. Vysockaya		596
	REVIEW	
Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: discussion of controversies		
Andrey A. Zaytsev		603
	ORIGINAL ARTICLE	
Mucoactive therapy in community-acquired pneumonia		
Andrey A. Zaytsev, Ekaterina A. Filon		611
	REVIEW	
Modern concepts of antimicrobial therapy regimens for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease		
Andrey A. Zaytsev, Igor V. Leshchenko		616
	REVIEW	
Rational mucolytic therapy with ambroxol: controversial and indisputable		
Sergey L. Babak, Marina V. Gorbunova, Andrey G. Malyavin		623
	REVIEW	
Functional and organic dysphonia in voice professionals (lecture)		
Julia E. Stepanova		629
	REVIEW	
Radical surgery on the middle ear in the treatment of cholesteatoma: history or reality?		
Vadim S. Isachenko, Vladimir V. Dvorianchikov, Sergey Yu. Ognetrov, Kseniya I. Sotnikova, Dolgorma A. Tsydypova		637
	REVIEW	
Microsurgery of chronic laryngeal diseases using fiber optic lasers		
Aleksandr A. Krivopalov, Polina A. Shamkina, Alexandra I. Glushchenko		642

Особенности клинических проявлений и диагностики коморбидности диссеминированного туберкулеза легких, коронавирусной, пневмоцистной и пневмококковой пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом

В.Ю. Мишин^{✉1,2}, А.В. Мишина¹⁻³, Д.А. Лежнев¹, А.Л. Собкин², И.В. Шашенков¹

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

²ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарьина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить особенности клинических проявлений и диагностики коморбидности диссеминированного туберкулеза легких (ДТЛ), коронавирусной (КВП), пневмоцистной (ПЦП) и пневмококковой (ПКП) пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом.

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 120 больных с впервые выявленным ДТЛ, с выделением *Mycobacterium tuberculosis*, IVB стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии, в возрасте 29–53 лет, которых рандомизировали в основные группы 1А и 2А и группы сравнения 1Б и 2Б. В группу 1А вошли 29 больных с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП, в 2А – 31 пациент с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПКП, а группы 1Б и 2Б составили 29 и 31 аналогичный больной, но без коронавирусной пневмонии. Для диагностики КВП применяли полимеразную цепную реакцию ПНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, в мокроте или в эндотрахеальном аспирате. Для обнаружения *Pneumocystis jirovecii*, возбудителя ПЦП, проводили микроскопическое исследование диагностического материала из респираторного тракта с окрашиванием по Романовскому-Гимзе и по Грококту-Гомори, а для выявления *Streptococcus pneumoniae*, возбудителя ПКП, осуществляли посев диагностического материала на специальные питательные среды, с определением лекарственной устойчивости полученной культуры к антибиотикам широкого спектра действия. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel 2019, с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала.

Результаты. Коморбидность ДТЛ, КВП, ПЦП и ПКП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии характеризовалась выраженным иммунодефицитом, генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными поражениями и тяжелым течением пневмоний. Это определяет сходство клинических проявлений и респираторной симптоматики, а также затрудняет визуализацию компьютерно-томографических изменений, состоящих из одновременного сочетания четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. Одновременное наложение сразу нескольких патологий с однотипными клиническими проявлениями и компьютерно-томографическими изменениями требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней для назначения своевременного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

Заключение. Больные ДТЛ и ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере, представляют группу высокого риска заражения COVID-19 и развития коронавирусной пневмонии, а при выраженном иммунодефиците – ПЦП и ПКП, и должны регулярно подвергаться профилактическим исследованиям для своевременного выявления COVID-19, КВП, ПЦП и ПКП с целью их экстренной изоляции и своевременного лечения.

Ключевые слова: коморбидность, диссеминированный туберкулез легких, COVID-19, коронавирусная пневмония, пневмоцистная пневмония, пневмококковая пневмония, ВИЧ-инфекция, иммунодефицит, микробиологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, лучевая диагностика

Для цитирования: Мишин В.Ю., Мишина А.В., Лежнев Д.А., Собкин А.Л., Шашенков И.В. Особенности клинических проявлений и диагностики коморбидности диссеминированного туберкулеза легких, коронавирусной, пневмоцистной и пневмококковой пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. Consilium Medicum. 2023;25(9):551–557. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202271

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Мишин Владимир Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», проф.-консультант ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина», засл. деят. науки РФ, засл. врач РФ, акад. АЭН РФ.
E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

Мишина Анастасия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии, ассистент каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», доц.-консультант ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина», доц. ФГБОУ ВО РГСУ.
ORCID: 0000-0002-3340-5843

Лежнев Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».
ORCID: 0000-0002-7163-2553

Собкин Александр Лазаревич – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина»

✉ **Vladimir Yu. Mishin** – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3. E-mail: mishin.vy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4134-530X

Anastasiia V. Mishina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Russian State Social University.
ORCID: 0000-0002-3340-5843

Dmitry A. Lezhnev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-7163-2553

Aleksandr L. Sobkin – Cand. Sci. (Med.), Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3

Features of clinical manifestations and diagnosis of comorbidity of disseminated pulmonary tuberculosis, coronavirus, pneumocystis and pneumococcal pneumonia in patients with late stages of HIV infection with immunodeficiency

Vladimir Yu. Mishin^{✉1,2}, Anastasiia V. Mishina¹⁻³, Dmitry A. Lezhnev¹, Aleksandr L. Sobkin², Ivan V. Shashenkov¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital №3, Moscow, Russia;

³Russian State Social University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the features of clinical manifestations and diagnosis of comorbidity of disseminated pulmonary tuberculosis, coronavirus, pneumocystis and pneumococcal pneumonia in patients with late stages of HIV infection with immunodeficiency.

Materials and methods. The prospective study included 120 newly identified patients with disseminated pulmonary tuberculosis with *Mycobacterium tuberculosis*, stage IVB of HIV infection, in the phase of progression and in the absence of antiretroviral therapy, aged 29–53 years, who were randomized into 1A and 2A main groups and 1B and 2B comparison groups. Group 1A included 29 patients with comorbidity and pneumocystis pneumonia and group 2A – 31 patients with comorbidity of disseminated pulmonary tuberculosis, coronavirus pneumococcal pneumonia, and group 1B and 2B comprised 29 and 31 similar patients, but without coronavirus pneumonia. To diagnose coronavirus pneumonia, PCR of SARS-CoV-2 RNA was used in smears from the nasopharynx and oropharynx, in sputum or in endotracheal aspirate. To detect *Pneumocystis jirovecii*, the causative agent of pneumocystis pneumonia, a microscopic examination of diagnostic material from the respiratory tract with Romanovsky–Giemse and Grocott–Gömöri coloration was carried out, and to detect *Streptococcus pneumoniae*, the causative agent of pneumococcal pneumonia, the diagnostic material was seeded on special nutrient media with determination of the drug resistance of the resulting culture to broad-spectrum antibiotics. Statistical data processing was carried out using the Microsoft Office Excel 2019 program with the calculation of the average in the group and the standard error of the average, confidence interval.

Results. The comorbidity of disseminated pulmonary tuberculosis, coronavirus, pneumocystis and pneumococcal pneumonia in patients in the late stages of HIV infection, in the phase of progression and in the absence of antiretroviral therapy was characterized by severe immunodeficiency, generalization of tuberculosis with multiple extrapulmonary lesions and severe pneumonia. This determines the similarity of clinical manifestations and respiratory symptoms, and also makes it difficult to visualize computed tomographic changes consisting of a complex simultaneous combination of four pathological syndromes: dissemination, pleural pathology, increased pulmonary pattern and adenopathy. Simultaneous layering of several pathologies with the same type of clinical manifestations and computed tomographic changes requires a comprehensive etiological diagnosis of specific diseases to prescribe timely comprehensive treatment and reduce the lethality of this heavy contingent of patients.

Conclusion. Patients with disseminated pulmonary tuberculosis and HIV infection who are registered in the office of tuberculosis care for HIV-infected in the tuberculosis dispensary represent a high risk group of COVID-19 infection and the development of coronavirus pneumonia, and with severe immunodeficiency, pneumocystis and pneumococcal pneumonia, should be regularly subjected to preventive studies for timely detection of COVID-19, coronavirus, pneumocystis and pneumococcal pneumonia for the purpose of their emergency isolation and timely treatment.

Keywords: comorbidity, disseminated pulmonary tuberculosis, COVID-19, coronavirus pneumonia, pneumocystis pneumonia, pneumococcal pneumonia, HIV infection, immunodeficiency, microbiological diagnostics, molecular genetic diagnostics, radiation diagnostics

For citation: Mishin VYu, Mishina AV, Lezhnev DA, Sobkin AL, Shashenkov IV. Features of clinical manifestations and diagnosis of comorbidity of disseminated pulmonary tuberculosis, coronavirus, pneumocystis and pneumococcal pneumonia in patients with late stages of HIV infection with immunodeficiency. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):551–557. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202271

Введение

Проблема коморбидной инфекционной патологии респираторной системы среди ВИЧ-инфицированных пациентов приобретает все большую актуальность, особенно на поздних стадиях ВИЧ при выраженном иммунодефиците (ИД), когда развиваются вторичные оппортунистические инфекции легких (ОИЛ), протекающие с поражением нижних отделов респираторного тракта, возбудителями которых являются бактерии, реже грибы и вирусы [1–5].

Наиболее частым вторичным бактериальным заболеванием является туберкулез, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis*, который у данной категории больных развивается как диссеминированный туберкулез легких (ДТЛ) и имеет генерализованный характер, с множественными внелегочными поражениями [6, 7]. Другими частыми ОИЛ, вызывающими пневмонию, являются пневмоцистная пневмония (ППП), вызываемая *Pneumocystis jirovecii*, и внебольничная пневмококковая пневмония (ПКП), вызываемая *Streptococcus pneumoniae*, которые провоцируют нарастание респираторной симптоматики и развитие двусторонних полисегментарных патологических изменений

легочной ткани и интерстициальных изменений по типу «матового стекла», что существенно затрудняет диагностику коморбидного заболевания и является одной из основных причин госпитализации больных ВИЧ-инфекцией и наиболее частой причиной их смерти, особенно при коморбидности с туберкулезом [8–13].

Коронавирус SARS-CoV-2 создал серьезные клинические проблемы у больных ВИЧ-инфекцией в связи с развитием полиорганной недостаточности, септическим шоком и венозной тромбоэмболией с тяжелым поражением дыхательной системы и развитием коронавирусной пневмонии (КВП), что особенно опасно на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД и ОИЛ и делает данную категорию больных особенно опасной для заражения здорового населения, с учетом их социальной дезадаптации, не критического отношения к состоянию своего здоровья и отсутствия приверженности обследованию и лечению. Это диктует необходимость активного регулярного обследования данной категории в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в противотуберкулезном диспансере (ПТД), а при выявлении COVID-19 – строгой изоляции и комбинированного лечения [14–22].

Шашенков Иван Васильевич – ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова».
ORCID: 0000-0003-0233-7072

Ivan V. Shashenkov – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0003-0233-7072

Однако наибольшие серьезные клинические и диагностические проблемы возникают при коморбидности туберкулеза, COVID-19 с КВП, ПЦП и ПКП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД, что затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватного этиологического лечения для снижения летальности, при этом публикации, посвященные проблеме клиники, диагностики и лечения данной коморбидности в зарубежной и отечественной литературе отсутствуют.

Цель исследования – изучить особенности клинических проявлений и диагностики коморбидности ДТЛ, КВП, ПЦП и ПКП у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД.

Материалы и методы

Работа проведена на кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» и клинической базе кафедры ГБУЗ «Туберкулезная клиническая больница №3 им. проф. Г.А. Захарьина». Проведено проспективное исследование 120 больных с впервые выявленным ДТЛ с выделением *M. tuberculosis*, IVB-стадий ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ), в возрасте 29–53 лет. Мужчин – 77 (64,2±4,4%), женщин – 43 (35,8±4,4%). Больных рандомизировали в основные группы 1А и 2А и группы сравнения 2А и 2Б.

Основная группа 1А сформирована из 29 больных, у которых диагностирована коморбидность ДТЛ, КВП и ПЦП; 2А – из 31 пациента с диагностированной коморбидностью ДТЛ, КВП и ПКП. Группы сравнения 1Б и 2Б составили соответственно 29 и 31 больной, у которых не диагностирована КВП. Их отобрали по принципу «копия-пара» по отношению к пациентам основных групп, они также практически идентичны по социальным, возрастным, половым, клиническим параметрам, стадии ВИЧ-инфекции, выраженности ИД и отсутствию других ОИЛ, развивающихся на поздних стадиях ВИЧ.

Для этиологической диагностики ДТЛ в диагностическом материале респираторного тракта (мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, биопсийном материале, полученном при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (крови, моче, кале и пункциях периферических лимфатических узлов) производили люминесцентную микроскопию, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) ДНК *M. tuberculosis*, посев на плотную питательную среду Левенштейна–Йенсена и на жидкую – в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960, с определением лекарственной устойчивости полученной культуры *M. tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам (ПТП) методом абсолютных концентраций [23].

Для диагностики COVID-19 и КВП применяли ПЦР РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, в мокроте или эндотрахеальном аспирате [24]. Для обнаружения *P. jirovecii*, возбудителя ПЦП, в мазках из ротоглотки и в бронхоальвеолярном лаваже использовали микроскопическое исследование при окраске по Романовскому–Гимзе и по Грококту–Гомори и реакцию иммунофлюоресценции с моно- и поликлональными антителами и определением уровня иммуноглобулинов класса G и M. Учитывались высокий уровень суммарной активности лактатдегидрогеназы и снижение показателя сатурации кислорода в крови, а для этиологической диагностики ПКП, вызываемой *S. pneumoniae*, диагностический материал респираторного тракта исследовали методом микроскопии окрашенных мазков по Граму и методом Гиса и производили посев диагностического материала на специальные питательные среды (кровяной агар и сыровоточный бульон, 10% желчный бульон), с определением лекарственной устойчивости полученной культуры к антибиотикам широкого спектра действия (АШСД) диско-диффузионным методом или методом серийных разведений [2, 3, 25–27].

Для исключения других возбудителей ОИЛ, таких как микобактериоз легких, вызываемый *Mycobacterium nontuberculosis*, внутрибольничная бактериальная пневмония – *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae*, атипичная пневмония – *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, кандидозная пневмония – *Candida albicans* и вирусная пневмония – *Herpes simplex virus-1* или *Cytomegalovirus Human*, применяли микробиологические, вирусологические, иммунологические методы и ПЦР диагностического материала из респираторного тракта, крови, мочи и спинномозговой жидкости [2, 3, 26, 27].

Всем пациентам проводили комплексное клиническое, лабораторное, иммунологическое (определение количества лимфоцитов CD4+ методом проточной цитофлуориметрии и вирусной нагрузки по количеству копий РНК ВИЧ в периферической крови) и лучевое исследования, включавшие компьютерную (КТ), магнитно-резонансную томографию и ультразвуковое исследование органов грудной клетки (ОГК) и внутренних органов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Office Excel 2019, с вычислением среднего показателя в группе и стандартной ошибки среднего, доверительного интервала. Критерий *p* определяли по таблице Стьюдента. Различия между средними арифметическими показателями считали достоверными при *p* < 0,05.

Результаты

У всех 120 больных во всех группах длительность ВИЧ-инфекции составляла 8–12 лет. Все они состояли на учете СПИД-центра, который практически не посещали ввиду социальной дезадаптации и отсутствия приверженности обследованию и лечению. Все пациенты страдали наркозависимостью, употребляли алкогольные напитки и курили табачные изделия. У всех больных диагностирован вирусный гепатит В или С и у 79 (65,8±4,3%) – хроническая obstructивная болезнь легких (ХОБЛ).

Все 120 больных обратились с симптомами острого воспалительного респираторного заболевания и двусторонних воспалительных поражений легких в лечебные учреждения первичной медико-санитарной помощи, где у них заподозрили туберкулез легких. Их направили в противотуберкулезный диспансер (ПТД). Там при комплексном микробиологическом исследовании диагностического материала респираторного тракта выявлены *M. tuberculosis* и при КТ ОГК визуализировалось двустороннее поражение легких, характерное для ДТЛ. Пациентов госпитализировали в ТКБ №3 им. проф. Г.А. Захарьина. В приемном отделении у 60 пациентов групп 1А и 2А диагностирован COVID-19 и КВП, их изолировали в обсервационном отделении («красной зоне»). У 60 больных 1Б и 2Б отсутствовали данные заболевания, и их направили в отделение для больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией.

У пациентов групп 1Б и 2Б при микроскопическом исследовании и реакции иммунофлюоресценции с моно- и поликлональными антителами диагностического материала респираторного тракта обнаружены *P. jirovecii*, установлен диагноз ПЦП, а у больных 2А и 2Б при посеве диагностического материала из респираторного тракта на специальные питательные среды получена культура *S. pneumoniae* и установлен диагноз ПКП. Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству лимфоцитов CD4+ в 1 мкл крови представлено в табл. 1.

Как показано в табл. 1, во всех группах количество лимфоцитов CD4+ не превышало 50 кл/мкл и их количественное соотношение в наблюдаемых группах практически не различалось. В группе 1А у 20,7% больных количество лимфоцитов CD4+ было в диапазоне 50–30 кл/мкл: у 24,1% – 20–29, у 37,9% – 19–10 и у 17,2% – менее 9, а в группе 1Б соответственно у 17,2, 27,6, 34,5 и 20,7% (*p* > 0,05). В группе 2А у 22,6% больных количество лимфоцитов CD4+ – в ди-

Таблица 1. Распределение больных в наблюдаемых группах по количеству лимфоцитов CD4+ в 1 мкл крови (M±m)

Группы наблюдения	Число больных, абс. (%)	Количество лимфоцитов			
		50–30	29–20	19–10	меньше 9
1А	29 (100)	6 [20,7±7,2]	7 [24,1±7,9]	11 [37,9±9,0]	5 [17,2±7,0]
2А	31 (100)	7 [22,6±7,5]	7 [22,6±7,5]	13 [41,9±8,8]	4 [12,9±6,0]
1Б	29 (100)	5 [17,2±7,0]	8 [27,6±8,3]	10 [34,5±8,8]	6 [20,7±7,2]
2Б	31 (100)	8 [25,8±7,8]	5 [16,1±6,6]	15 [48,4±9,0]	3 [9,7±5,3]

апазоне 50–30 кл/мкл, у 22,6% – 20–29, у 41,9% – 19–10 и у 12,9% – менее 9, а в группе 2Б соответственно у 25,8, 16,1, 48,4 и 9,7 % ($p>0,05$).

Среднее количество лимфоцитов CD4+ в 1 мкл крови также сходно, в группе 1А – $24,8\pm0,37$ кл/мкл и в 2Б – $26,5\pm0,43$, а в группах 2А и 2Б соответственно $20,3\pm0,45$ и $28,3\pm0,33$ ($p>0,05$). При этом вирусная нагрузка у больных в наблюдаемых группах – более 500 тыс. РНК ВИЧ-копий в 1 мл крови.

Таким образом, у больных группы 1А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП, 1Б с коморбидностью ДТЛ и ПЦП и без КВП, 2А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПКП и 2Б с коморбидностью ДТЛ и ПКП и без КВП, с IVB-стадией ВИЧ-инфекции в фазе прогрессирования и в отсутствие АРВТ отмечено значительное снижение количества лимфоцитов CD4+ (от 50 кл/мкл и ниже), со средним количеством CD4+, не превышающим 30 кл/мкл и высокой вирусной нагрузкой более 500 тыс. РНК ВИЧ-копий в 1 мл крови, что свидетельствует о выраженном ИД. Это определяет однотипность низкого иммунного ответа на одновременное воздействие *M. tuberculosis*, *P. jirovecii* и *S. pneumoniae* и объясняет распространенность патологических поражений легких и однотипность клинических проявлений коморбидного заболевания, но при этом мы не установили влияние COVID-19 и КВП на снижение количества лимфоцитов CD4+ и выраженность вирусной нагрузки РНК ВИЧ-копий.

У больных в наблюдаемых группах ДТЛ сочетался с генерализацией туберкулеза с множественными внелегочными специфическими поражениями различных органов, подтвержденными выделением *M. tuberculosis* в диагностическом материале из различных органов. У пациентов группы 1А два органа поражены у 10 пациентов, три – у 6, четыре – у 3 и пять – у 2, а в 2А два органа – у 10, три – у 7, четыре – у 2 и пять – у 1. Аналогичная частота внелегочных поражений зафиксирована в группах 1Б и 2Б, где два органа поражены у 13 и у 7 больных, три – у 5 и 6, четыре – у 2 и 5, пять – у 2. Наиболее частыми внелегочными локализациями у больных в наблюдаемых группах являлись внутригрудные, периферические и брыжеечные лимфатические узлы, кишечник, мочеполовая, центральная нервная система. Несколько реже встречались поражения селезенки, костей и суставов, а поражения щитовидной железы, надпочечников, перикарда, внутреннего уха – у единичных пациентов.

Следовательно, у больных группы 1А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП, 1Б с коморбидностью ДТЛ и ПЦП и без КВП, 2А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП и 2Б с коморбидностью ДТЛ и ПКП и без КВП, с IVB-стадией ВИЧ-инфекции, выраженным ИД, в фазе прогрессирования и в отсутствие АРВТ полиорганная патология определяется генерализованным характером туберкулеза и отображает выраженность клинических проявлений коморбидного заболевания.

Клиническая картина болезни у больных в наблюдаемых группах практически не различалась и характеризовалась выраженным синдромом интоксикации и общими воспалительными изменениями, с потерей массы тела, адинамией, головной болью, миалгией, невралгией, энцефалопатией, сердцебиением, бледностью кожных покровов, лихорадкой, ознобом, снижением сатурации кислорода и нарастающей легочно-сердечной недостаточностью, что определяет септический шок при коморбидной патологии. Все это сочеталось также с симптомами пора-

жения других органов и систем. В лабораторных анализах определялись показатели воспаления, характерные для септического состояния: в анализе крови зафиксирован высокий лейкоцитоз – больше $15\times10^9/\text{л}$, лимфопения – меньше $1,2\times10^9/\text{л}$ и резко ускоренная скорость оседания эритроцитов – более 40 мм/ч, а при биохимическом исследовании – высокие показатели С-реактивного белка – выше 100 мг/л. Клиническая картина воспалительных изменений респираторной системы у всех больных также существенно не различалась и характеризовалась одышкой, кашлем, бронхоспазмом, выделением слизисто-гнойной мокроты и наличием разнокалиберных хрипов в легких.

У больных групп 1А и 2А отмечались симптомы, характерные для COVID-19: anosmia, дисгевзия и нейросенсорная потеря слуха, гипоксемия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромбозы или тромбоэмболии, а в ряде случаев и синдромом Гийена-Барре. Однако подобные клинические проявления с различной частотой встречались у пациентов групп 1Б и 2Б без COVID-19, что в значительной степени определяется поздней стадией ВИЧ-инфекции с выраженным ИД и тяжелым течением коморбидной патологии и связано не только с генерализованным туберкулезом, но и тяжестью течения КВП, ПЦП и ПКП.

Таким образом, у больных группы 1А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП, 1Б с коморбидностью ДТЛ и ПЦП и без КВП, 2А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП и 2Б с коморбидностью ДТЛ и ПКП без КВП, с IVB-стадией ВИЧ-инфекции, выраженным ИД, в фазе прогрессирования и в отсутствие АРВТ клиническая картина, характеризовавшаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична, а особенности клинического течения коморбидного заболевания свидетельствовали о сходстве клинических проявлений и течения ДТЛ, КВП, ПЦП и ПКП.

На КТ ОГК визуализировался комплекс одновременного сочетания 4 патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. Синдром диссеминации представлен очагами разных размеров (от мелких до крупных) и интенсивности (от низкой до высокой), с тенденцией к слиянию и образованию инфильтратов немоногогенного характера, с деструкцией легочной ткани и бронхогенным обсеменением. Синдром поражения плевры проявлялся уплотнением междолевой и париетальной плевры, а более чем у 1/2 пациентов – с развитием экссудативного плеврита или эмпиемы плевры. Синдром усиления и деформации легочного рисунка имел «сетчатый» характер вследствие развития интерстициальной пневмонии при лимфогематогенной диссеминации, с диффузным понижением прозрачности легочной ткани, развитием кистозно-дистрофических изменений и участками консолидации по типу «матового стекла». Синдром аденопатии представлен двусторонним увеличением внутригрудных лимфатических узлов с инфильтративными изменениями по периферии.

В то же время у пациентов групп 2А и 2Б чаще визуализировались инфильтраты, на фоне которых выявлялись просветы бронхов, преимущественно в нижних долях легких, с образованием мелких абсцессов, появлением выпота в плевральной полости, однако эти изменения также встречались и у больных групп 1А и 1Б.

Таблица 2. Распределение больных в группах по частоте и характеру лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ПТП (M±m)

Группа наблюдения	Число больных, абс. (%)	Лекарственная чувствительность <i>M. tuberculosis</i>				
		чувствительность сохранена	МР	ПР	МЛУ	ШЛУ
1А	29 (100)	–	–	6 [20,7±7,5]	13 [44,8±9,2]	10 [34,5±8,8]
2А	31 (100)	–	–	7 [22,6±7,5]	17 [54,8±8,9]	7 [22,6±7,5]
1Б	29 (100)	–	–	7 [24,1±7,9]	14 [48,3±9,2]	8 [27,6±8,3]
2Б	31 (100)	–	2 [6,4±4,4]	8 [25,8±7,8]	14 [45,2±8,9]	7 [22,6±7,5]

Рис. 1. КТ ОГК. Аксиальная проекция, режим легочного окна: а – пациент 42 лет с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП; б – пациент 39 лет с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ДТЛ и ПЦП.

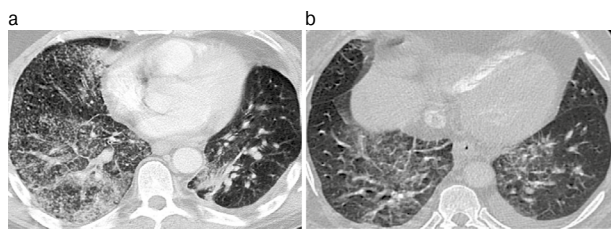
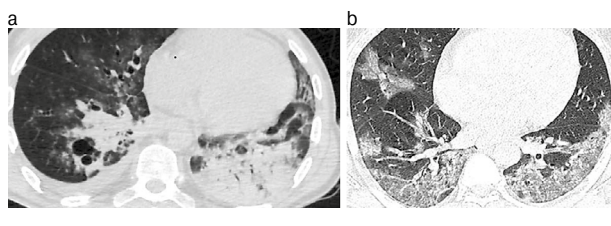


Рис. 2. КТ ОГК. Аксиальная проекция, режим легочного окна: а – пациент 39 лет с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ДТЛ, КВП и ПКП; б – пациент 36 лет с IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования, без АРВТ и с верифицированной коморбидностью ДТЛ и ПКП.



Не последнюю роль играло наложение одновременно нескольких патологий и изменений, развивающихся в легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с ИД, в том числе связанных непосредственно с самой ВИЧ-инфекцией в виде лимфоидной интерстициальной пневмонии, неспецифической интерстициальной пневмонии, первичной легочной гипертензии и высокой частоты ХОБЛ, ведущей к развитию эмфиземы и кистозно-дистрофических изменений, и при этом не исключается развитие подобных изменений, связанных с проявлениями отдельных пневмоний [3, 5, 26]. При этом площадь поражения легких у всех больных составляла 80–100% и была практически сопоставимой. Дифференцировать данные изменения, визуализирующиеся на КТ ОГК, по конкретным патологиям не представляется возможным ввиду сходства КТ-признаков, при этом диагностика возможна только при микробиологическом, вирусологическом и молекулярно-генетическом исследованиях конкретных возбудителей.

Таким образом, у больных группы 1А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП, 1Б с коморбидностью ДТЛ и ПЦП и без КВП, 2А с коморбидностью ДТЛ, КВП и ПЦП и 2Б с коморбидностью ДТЛ и ПКП и без КВП, с IVB-стадией ВИЧ-инфекции, выраженным ИД, в фазе прогрессирования и в отсутствие АРВТ клиническая картина характеризуется синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична, а особенности клинического течения ко-

морбидного заболевания возможно определить только при выявлении конкретного возбудителя. В качестве примеров приведены КТ ОГК больных IVB-стадией ВИЧ-инфекции с ИД, в фазе прогрессирования и в отсутствие АРВТ, иллюстрирующие сходство визуализации патологических изменений во всех группах (рис. 1, 2).

Как видно на рис. 1 и 2, на КТ ОГК визуализируются однотипные четыре синдрома: диссеминации, патологии плевры, усиления и деформации легочного рисунка с участками «матового стекла» и аденопатии.

Таким образом, на КТ ОГК у больных с коморбидностью туберкулеза органов дыхания (ТОД), КВП и ПЦП или ТОД и ПЦП и без КВП, IVB-стадией ВИЧ-инфекции, в фазе прогрессирования и в отсутствие АРВТ с ИД визуализируются однотипные синдромы наложения нескольких патологий, дифференцировать которые не представляется возможным, что требует своевременной диагностики с использованием микробиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований для выявления *M. tuberculosis*, SARS-CoV-2, *P. jiroveci*, *S. pneumoniae* для адекватного своевременного этиологического лечения.

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к ПТП представлено в табл. 2.

Как следует из табл. 2, *M. tuberculosis* имели полирезистентность (ПР) к двум ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина: в группе 1А – 20,7% больных, 2А – 22,6%, 1Б – 24,1% и 2Б – 25,8% ($p>0,05$); монорезистентность (МР) отмечена всего у 2 (6,4%) пациентов, чувствительность ко всем ПТП не обнаружена. У наибольшего числа больных в наблюдаемых группах *M. tuberculosis* имели множественную лекарственную устойчивость (МЛУ) к сочетанию изониазида и рифампицина и широкую лекарственную устойчивость (ШЛУ) к сочетанию изониазида, рифампицина, фторхинолонам и инъекционным аминогликозидам (стрептомицину, канамицину и амикацину) и капреомицину. МЛУ в группе 1А выявлена в 44,8% случаев, 2А – в 54,8%, 1Б – в 48,3%, 2Б – в 45,2% ($p>0,05$), а ШЛУ соответственно в 34,5, 22,6, 27,6 и 22,6% случаев ($p>0,05$).

Высокий уровень МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* мы ранее описывали у больных казеозной пневмонией с распространенными казеозно-некротическими поражениями легочной ткани и выраженным ИД, когда среднее количество лимфоцитов CD4+ не превышало 40 кл/мкл [28]. При этом иммунная система теряла контроль над безудержным размножением *M. tuberculosis*, когда резко возрастала частота спонтанных и индуцированных мутаций с формированием лекарственной устойчивости. Подобные мутации встречаются у природных диких штаммов еще до контакта с ПТП и развиваются в процессе неадекватной химиотерапии туберкулеза, с формированием МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* [28]. Подобный механизм развития МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis*, как мы описали, реализуется и на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, при выраженном ИД у больных туберкулезом и распространенных казеозно-некротических поражениях легких. При этом выраженный ИД у больных ВИЧ-инфекцией усугублялся при коморбидности туберкулеза ОИЛ, в том числе с КВП, ПЦП и ПКП, что определяет тяжелые клинические проявления

болезни и высокий уровень МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* к ПТП [11, 13].

В то же время мы установили, что у больных казеозной пневмонией с выраженным ИД методом посева материала из респираторного тракта в диагностическом титре выявлялись патогенные бактериальные возбудители, в том числе *S. pneumoniae*, с высоким уровнем резистентности к АШСД, что существенно отягощало течение казеозной пневмонии и ПКП [28]. У больных в наблюдаемых группах более чем в 80% случаев выявлялась множественная резистентность *S. pneumoniae* к бета-лактамам, тетрациклинам, макролидам, Левомецитину и другим АШСД, а также к антибиотикам, применяемым для лечения туберкулеза: рифампицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, амоксициллину + клавулановой кислоте, кларитромицину и меропенему. Только линезолид оказался высокоэффективным препаратом для лечения больных ДТЛ, вызванным МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis*, и ПКП, вызванной *S. pneumoniae*, с множественной резистентностью к АШСД.

Следует отметить, что в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [16] с выделением МЛУ и ШЛУ *M. tuberculosis* применяются IV и V режимы химиотерапии, в которые входят АШСД, обладающие активностью против *M. tuberculosis*: канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, кларитромицин и меропенем – согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии применяющиеся для лечения пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* [7].

Высокая частота лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* и *S. pneumoniae* ставит под сомнение эффективность эмпирического назначения препаратов, входящих в IV и V режимы химиотерапии туберкулеза и антибактериальной терапии ПКП, что требует определения лекарственной устойчивости ко всем препаратам, рекомендуемым для лечения коморбидности ТОД и ПКП, в каждом конкретном случае. Необходима разработка индивидуализированных режимов химиотерапии ТОД и антибактериального лечения ПКП у больных на поздней стадии ВИЧ-инфекции с ИД.

Обсуждение

Коморбидность ДТЛ с выделением *M. tuberculosis*, КВП, вызванной SARS-CoV-2, ПЦП, вызванной *P. jirovecii*, и ПКП, вызванной *S. pneumoniae*, на поздних стадиях ВИЧ в фазе прогрессирования и при отсутствии АРВТ диагностируется, как правило, через 6–9 лет после выявления ВИЧ-инфекции у лиц репродуктивного возраста, неработающих, не имеющих семьи, страдающих наркозависимостью, употребляющих алкоголь и курящих табак, с сопутствующим вирусным гепатитом В или С и ХОБЛ. Данная коморбидность характеризуется выраженным ИД (количеством лимфоцитов CD4+ менее 50 кл/мкл и со средним показателем, не превышающим 30 кл/мкл), высокой вирусной нагрузкой – более 500 тыс. РНК ВИЧ-копий в 1 мл крови, генерализацией туберкулеза с внелегочными поражениями и тяжелым течением КВП, ПЦП и ПКП.

При этом клиническая картина, характеризующаяся синдромом интоксикации, общими воспалительными и респираторными проявлениями, практически одинакова и неспецифична, а особенности клинического течения коморбидного заболевания свидетельствуют о сходстве клинических проявлений и течения ДТЛ, КВП, ПЦП и ПКП, что затрудняет визуализацию КТ-изменений, состоящих из комплекса четырех патологических синдромов: диссеминации, патологии плевры, усиления легочного рисунка и аденопатии. Одновременное наложение сразу нескольких патологий с однотипными клиническими проявлениями

и КТ-изменениями требует комплексной этиологической диагностики конкретных болезней. При этом у этих больных на поздних стадиях ВИЧ с выраженным ИД необходимы микробиологические и молекулярно-генетические исследования диагностического материала из респираторной системы для определения лекарственной устойчивости ко всем препаратам, применяемым для лечения туберкулеза и ПКП, с учетом того, что у *M. tuberculosis* определяется высокая частота МЛУ и ШЛУ – более чем в 80% случаев – и у *S. pneumoniae* – множественная резистентность к АШСД.

Заключение

Больные ДТЛ и ВИЧ-инфекцией, состоящие на учете в кабинете противотуберкулезной помощи ВИЧ-инфицированным в ПТД, представляют собой группу высокого риска заражения COVID-19 и развития КВП, а при выраженном ИД, ПЦП и ПКП должны регулярно подвергаться профилактическим комплексным исследованиям для своевременного выявления COVID-19, КВП, ПЦП и ПКП, а также других ОИЛ с целью их экстренной госпитализации и изоляции для своевременного комплексного лечения и снижения летальности данного тяжелого контингента больных.

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 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (протокол №77 от 07.10.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (protocol №77, 07.10.2022). 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 медицинских данных и фотографий.

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

Литература/References

1. Figueiredo-Mello C, Naucler P, Negra MD, Levin AS. Prospective etiological investigation of community-acquired pulmonary infections in hospitalized people living with HIV. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(4):e5778. DOI:10.1097/MD.00000000000005778
2. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents:

- recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Chapter «Bacterial Respiratory Disease». 2018;97-109.
3. Bartlett JG, Redfield RR, Pham PA. Bartlett's Medical Management of HIV Infection. Oxford University Press, 2019.
 4. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Акифьев В.О. Клинико-эпидемиологическая характеристика вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов в условиях оказания стационарной помощи. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(4):81-7 [Fazylov VKh, Manapova ER, Akifyev VO. Clinical and epidemiological characteristics of secondary diseases in HIV-infected patients in hospital care. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* (Infectious Diseases: News, Opinions, Training). 2020;9(4):81-7 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2020-9-4-81-87
 5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Бобкова М.Р., и др. ВИЧ-инфекция и коморбидные состояния. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020 [Beliakov NA, Rassokhin VV, Bobkova MR, et al. VICH-infektsiya i komorbidnye sostoiianiia. Saint Petersburg: Baltiiskii meditsinskii obrazovatel'nyi tsentr, 2020 (in Russian)].
 6. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Собкин А.Л., Осадчая О.А. Диссеминированный и генерализованный туберкулез легких и оппортунистические заболевания у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммуносупрессией. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):68-70 [Mishina AV, Mishin VYu, Sobkin AL, Osadchaya OA. Disseminated and generalized pulmonary tuberculosis and opportunistic diseases in patients at the advanced stages of HIV infection with immunosuppression. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(12):68-70 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-12-68-70
 7. Азовцева О.В., Грицюк А.В., Гемаева М.Д., и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез как наиболее сложный вариант коморбидности. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2020;1(117):79-84 [Azovtseva OV, Grityuk AV, Gemaeva MD, et al. HIV infection and tuberculosis as the most complex variant of comorbidity. *Vestnik NovSU*. 2020;1(117):79-84 (in Russian)]. DOI:10.34680/2076-8052.2020.1(117).79-84
 8. Peck KR, Kim TJ, Min AL, et al. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. *Precision and Future Medicine*. 2018;2(3):95-108. DOI:10.23838/PFM.2018.00121
 9. Акушева Д.Н., Хохлова О.Е., Камшилова В.В., и др. Внебольничная пневмония у ВИЧ-инфицированных: микрофлора, антибиотикорезистентность, роль в развитии в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов. *Медицинская иммунология*. 2019;21(3):457-66 [Akusheva DN, Khokhlova OE, Kamshilova VV, et al. Community-acquired pneumonia in HIV-infected subjects: microflora, antibiotic resistance: dependence on the levels of CD4 lymphocytes. *Medical Immunology (Russia)*. 2019;21(3):457-66 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-2019-3-457-466
 10. Mendelson F, Griesel R, Tiffin N, et al. C-reactive protein and procalcitonin to discriminate between tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, and bacterial pneumonia in HIV-infected inpatients meeting WHO criteria for seriously ill: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):388-99. DOI:10.1186/s12879-018-3303-6
 11. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., и др. Особенности клинических проявлений и диагностики сочетания туберкулеза органов дыхания с оппортунистическими инфекциями легких у взрослых больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):78-86 [Mishina AV, Mishin VYu, Ergeshov AE, et al. Features of clinical manifestations and diagnostics of pulmonary tuberculosis and opportunistic lung infections combination in adult patients with advanced HIV infection and immunodeficiency. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):78-86 (in Russian)]. DOI:10.442120751753.2020.11.200184
 12. Викторова И.Б., Зимица В.Н., Дадика И.В., и др. Внебольничные пневмонии у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(4):22-8 [Viktorova IB, Zimica VN, Dadyka IV, et al. Community-acquired pneumonia in HIV patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(4):22-8 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-4-22-28
 13. Мишин В.Ю., Мишина А.В., Собкин А.Л., и др. Коморбидность туберкулеза органов дыхания и бактериальной пневмонии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. *Вестник ЦНИИТ*. 2022;2:42-53 [Mishin VYu, Mishina AV, Sobkin AL, et al. Pulmonary TB and bacterial pneumonia comorbidity in patients with late-stage HIV infection. *Vestnik TsNIIT*. 2022;2:42-53 (in Russian)]. DOI:10.7868/S2587667822020054
 14. Kelly S, Waters L, Cevik M, et al. *Pneumocystis pneumonia*, a COVID-19 mimic, reminds us of the importance of HIV testing in COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(6):590-59. DOI:10.7861/clinmed.2020-0565
 15. Cabello A, Zammaro B, Nistal S, et al. COVID-19 in people living with HIV: A multicenter case-series study. *Int J Infect Dis*. 2021;102:310-5. DOI:10.1016/j.ijid.2020.10.060
 16. Hoffmann C, Casado JL, Härter G, et al. Immune deficiency is a risk factor for severe COVID-19 in people living with HIV. *HIV Med*. 2021;22(5):372-8. DOI:10.1111/hiv.13037
 17. Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г., и др. Клиническое течение и подходы к терапии больных сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция и COVID-19). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021;4:20-4 [Kravchenko AV, Kuimova UA, Kanestri VG, et al. Clinical course and approaches to therapy of patients with combined infection (HIV-infection and COVID-19). *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021;4:20-4 (in Russian)]. DOI:10.18565/epidem.2021.11.4.20-4
 18. Гаус А.А., Климова Н.В. Рентгеноморфологические особенности течения COVID-19 и ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021;13(2):77-84 [Gaus AA, Klimova NV. X-RAY-morphological features of the current COVID-19 and HIV infection. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(2):77-84 (in Russian)]. DOI:10.22328/2077-9828-2021-13-2-77-84
 19. Мишина А.В., Мишин В.Ю., Эргешов А.Э., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), сочетанная с туберкулезом, у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с иммунодефицитом. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021;13(1):80-7 [Mishina AV, Mishin VYu, Ergeshov AE, et al. New coronoviral infection (COVID-19) combined with tuberculosis in patients at late stages of HIV infection with immunodeficiency. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(1):80-7 (in Russian)]. DOI:10.22328.2077-9828-2021-13-1-80-87
 20. Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Туберкулез в структуре коморбидной патологии у больных COVID-19. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;1(83):10-4 [Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Tuberculosis in the structure of COVID-19 patients comorbidities. *Pacific Medical Journal*. 2021;1(83):10-4 (in Russian)]. DOI:10.34215.1609-1175-2021-1-10-14
 21. Альжанов Р.С., Пятибратова А.В., Краснов Д.В., и др. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекция + туберкулез. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(4):14-21 [Alzhanov RS, Pyatibratova AV, Krasnov DV, et al. Clinical and laboratory specific parameters of COVID-19 in patients with TB/HIV co-infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(4):14-21 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-4-14-21
 22. Долгова Н.Н., Рындин А.А., Суладзе А.Г., и др. Некоторые клинические и эпидемиологические аспекты COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):41-6 [Dolgova NN, Ryndich AA, Suladze AG, et al. Some clinical and epidemiological aspects of the course of COVID-19 in people living with HIV. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* (Infectious Diseases: News, Opinions, Training). 2022;11(1):41-6 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2022-11-1-41-46
 23. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. М., 2014 [Rossiiskoe obshchestvo ftiziatrov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiei. Moscow, 2014 (in Russian)].
 24. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022) [Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 17 (14.12.2022) (in Russian)].
 25. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Внебольничная пневмония. МКБ 10: J13-J18. Клинические рекомендации, 2018 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Mezhregional'naia assotsiatsiia po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnai khimioterapii. Vnebol'nichnaia pnevmonia. MKB 10: J13-J18. Klinicheskie rekomendatsii, 2018 (in Russian)].
 26. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции, Национальная вирусологическая ассоциация. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. 2020 (16.02.2021) [Natsional'naia assotsiatsiia spetsialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniiu VICH-infektsii, Natsional'naia virusologicheskai assotsiatsiia. Klinicheskie rekomendatsii. VICH-infektsiia u vzroslykh. 2020 (16.02.2021) (in Russian)].
 27. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents with HIV. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, 2021.
 28. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Гиллер Д.Б. Казеозная пневмония: руководство для врачей. М.: Медицина, 2008 [Erokhin VV, Mishin VYu, Chukanov VI, Giller DB. Kazeoznaia pnevmonia: rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Meditsina, 2008 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных

И.Ю. Бабаева^{✉1,2}, А.И. Шевченко¹, Д.В. Дудченко¹, К.А. Толочко¹, В.В. Романцов¹, Е.О. Нартгов¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Аннотация

Обоснование. Туберкулез (ТБ) мозговых оболочек и центральной нервной системы (ЦНС) является одной из наиболее тяжелых форм внелегочного ТБ, что обусловлено неблагоприятным клиническим течением, высокой частотой неврологических осложнений и летальных исходов. Проблема ранней диагностики остается нерешенной.

Цель. Изучить клинические и лабораторно-инструментальные особенности ранней диагностики туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 31 истории болезни пациентов с туберкулезным поражением мозговых оболочек и ЦНС на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, проходивших лечение в ГБУЗ КПТД в 2020–2022 гг. Проанализированы данные клинических проявлений заболевания, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. Статистическая обработка данных выполнена в программе Microsoft Office Excel 2021 с вычислением средних показателей, среднего квадратичного отклонения.

Результаты. Туберкулезное поражение мозговых оболочек и ЦНС среди ВИЧ-инфицированных чаще встречалось у мужчин трудоспособного возраста, ранее не находившихся на учете в противотуберкулезном диспансере. Все ВИЧ-инфицированные пациенты имели поздние стадии ВИЧ-инфекции с выраженным иммунодефицитом: содержание лимфоцитов CD4+ менее 100 клеток выявлено у 45,46%, от 100 до 200 кл/мкл – 36,36%, более 200 кл/мкл – 18,18%. У всех исследуемых пациентов установлен первичный очаг в виде ТБ органов дыхания, представленного в 56,52% случаев диссеминированным ТБ легких. Более 70% имели генерализованный ТБ, с поражением почек, селезенки, периферических лимфоузлов. Особенностью манифестации туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных можно считать высокую частоту острого нарастания неврологической симптоматики. Из общемозговых проявлений наиболее часто встречались головная боль, головокружение, фотофобия. На тошноту и рвоту предъявляли жалобы 13,04% пациентов. У 91,30% выявлены признаки поражения вещества головного мозга, представленного моно-, гемипарезами и поражением черепно-мозговых нервов, преимущественно III–IV, VI, VII пар. По составу ликвора в 56,52% случаев выявлен слабо выраженный плеоцитоз. Характер изменения концентрации белков, хлоридов и глюкозы неспецифичен.

Заключение. Исследование выявило особенности медико-социальных характеристик, клинической и лабораторно-инструментальной картины туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных и у пациентов без ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез, ВИЧ-инфекция, туберкулезный менингит, менингоэнцефалит, клинические проявления

Для цитирования: Бабаева И.Ю., Шевченко А.И., Дудченко Д.В., Толочко К.А., Романцов В.В., Нартгов Е.О. Клинические особенности течения туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных больных. Consilium Medicum. 2023;25(9):558–564. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202331

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Clinical features of the course of tuberculous meningitis in HIV-infected patients

Irina Yu. Babaeva^{✉1,2}, Andrey I. Shevchenko¹, Diana V. Dudchenko¹, Christina A. Tolochko¹, Victor V. Romantsov¹, Egor O. Nartov¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Clinical Tuberculosis Dispensary, Krasnodar, Russia

Abstract

Background. Central nervous system tuberculosis is one of the most severe forms of extrapulmonary tuberculosis, which is due to an unfavorable clinical course, a high incidence of neurological complications and deaths. Despite this, the problem of early diagnosis is still not solved.

Aim. To study the clinical and laboratory-instrumental features of the early diagnosis of tuberculous meningitis in HIV-infected patients.

Materials and methods. A retrospective analysis of 31 case histories of patients with tuberculous lesions of the meninges and central nervous system in the late stages of HIV infection who were treated at the Clinical Tuberculosis Dispensary of Krasnodar Territory in 2020–2022 was carried out. The data of clinical manifestations of the disease, the results of laboratory and instrumental methods of examination were analyzed. Statistical data processing was performed by Microsoft Office Excel 2021 with the calculation of averages, standard deviation.

Results. Tuberculous lesions of the meninges and the central nervous system among HIV-infected people were more common in men of working age who were not previously registered in a tuberculosis dispensary. All HIV-infected patients had late stages of HIV infection with severe immunodeficiency: the content of CD4+ lymphocytes less than 100 cells was detected in 45.46%; from 100 to 200 cells/μl of CD4+ lymphocytes were recorded in 36.36%, more than 200 cells/μl in 18.18%. Also, in all the studied patients, the primary focus was established in the form of tuberculosis of the respiratory organs, represented in 56.52% of cases by disseminated pulmonary tuberculosis. More than 70% had generalized tuberculosis with damage to the kidneys, spleen, and peripheral lymph nodes. A feature of the manifestation of tuberculous meningitis in HIV-infected people can be considered a high frequency of acute increase in neurological symptoms. Of the cerebral manifestations, the most common were: headache, dizziness, photophobia. 13.04% of HIV-infected patients complained of nausea and vomiting. 91.30% showed signs of damage to the substance of the brain, represented by mono-, hemiparesis and damage to the cranial nerves, mainly III–IV, VI, VII pairs. The composition of CSF in HIV-positive patients revealed the presence of mild pleocytosis (up to 100 cells/μl) in 56.52% of cases. The nature of the change in the concentration of proteins, chlorides and glucose is nonspecific.

Conclusions. The study revealed the features of medical and social characteristics, clinical and laboratory and instrumental picture of tuberculous meningitis in HIV-infected patients and without HIV infection.

Keywords: phthisiology, tuberculosis, HIV infection, tuberculous meningitis, meningoencephalitis, clinical manifestations

For citation: Babaeva IYu, Shevchenko AI, Dudchenko DV, Tolochko CA, Romantsov VV, Nartov EO. Clinical features of the course of tuberculous meningitis in HIV-infected patients. Consilium Medicum. 2023;25(9):558–564. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202331

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Бабаева Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, врач приемного отделения ГБУЗ КПД. E-mail: irenb74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0369-0321

✉ Irina Yu. Babaeva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: irenb74@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0369-0321

Введение

В современных условиях постепенного улучшения динамики эпидемиологических показателей туберкулеза (ТБ) в Российской Федерации ВИЧ-ассоциированное течение ТБ продолжает оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современной фтизиатрии [1]. Согласно данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения по ТБ за 2022 г. в России за последние 20 лет отмечается стойкая тенденция к снижению эпидемиологических показателей заболеваемости, во многом благодаря реализации в стране стратегий по борьбе с заболеванием (в частности, действующей на данный момент «Стратегии по ликвидации туберкулеза») [2]. Однако, несмотря на это, в последние годы стабильно выявляется рост числа больных ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов. За последние 10 лет доля сочетанной патологии в структуре общего показателя заболеваемости ТБ составила более 20%, из чего следует, что каждый пятый впервые выявленный ВИЧ-инфицирован [3, 4].

ВИЧ является одним из основных факторов риска заражения ТБ на сегодняшний день. Оба заболевания относятся к социально значимым инфекционным патологиям, достаточно широко распространенным в популяции, имеющим продолжительный латентный период и в значительной мере взаимно отягощающим клиническое течение [5]. Коморбидность ТБ и ВИЧ-инфекции носит крайне неблагоприятный взаимоотягеляющий характер в связи с наличием общей мишени, представленной субпопуляцией Т-хелперов. Активация иммунного ответа на микобактерию туберкулеза (МБТ) приводит к увеличению вирусной нагрузки, повышению репликации вируса и снижению содержания в крови лимфоцитов CD4+, вызывая тем самым прогрессирование ВИЧ-инфекции. С другой стороны, снижение резистентности организма и подавление активности лимфоцитов и клеток макрофагально-моноцитарной системы нарушают формирование типичных для ТБ гранул, увеличивая риск гематогенной диссеминации МБТ, с поражением периферических лимфатических узлов, центральной нервной системы (ЦНС) и других внутренних органов [6, 7].

ТБ мозговых оболочек и ЦНС является одной из наиболее тяжелых внелегочных форм ТБ, с высокой частотой неврологических осложнений, представленных преимущественно инсультом в области базальных ганглиев и подкорковым белом веществе (30–37%), церебральным венозным тромбозом, туберкулемой, гидроцефалией [8, 9]. При этом туберкулезное поражение центральных отделов нервной системы зачастую наблюдают на фоне ВИЧ-инфекции, что выводит его на первое место среди оппортунистических инфекций, поражающих головной мозг у рассматриваемого контингента больных. Летальность колеблется от 20 до 40%, что обусловлено трудностями проведения ранней клинической диагностики, фактом быстрого развития иммуносупрессии и поздним началом антиретровирусной (АРВТ) и специфической противотуберкулезной терапии [10, 11].

Следует отметить, что проблема ранней диагностики обусловлена сравнительно малой изученностью патогенеза туберкулезного поражения ЦНС, наличием, как правило, длительного продромального периода без специфической симптоматики (протекающего под маской других патологий) и высоким процентом развития у ВИЧ-инфицированных атипичного начала заболевания [11]. Описаны клинические случаи манифестации туберкулезного менингита по типу острого нарушения мозгового кровообращения, с внезапным нарастанием неврологического дефицита, клиникой дислокации мозга на фоне отека и сдавления ствола и нейтрофильным плеоцитозом в ликворе или по типу острого психоза с продуктивной симптоматикой в виде зрительных галлюцинаций [12, 13].

Усугубляют ситуацию низкая чувствительность микроскопического метода исследования ликвора (не более 50%), длительность получения результатов при посеве материала на питательные среды с целью выделения МБТ; немаловажную роль также играет низкая настороженность по ТБ врачей общей лечебной сети при первичном обращении пациента за медицинской помощью. Все эти факторы приводят к диагностическим и лечебно-тактическим ошибкам, неправильной маршрутизации больного, госпитализации его в инфекционные и общесоматические отделения многопрофильных стационаров, задерживая сроки начала этиотропной терапии [14]. Таким образом, социальная значимость заболевания, высокая доля неврологических осложнений и летальных исходов определили необходимость более углубленного изучения клинических особенностей туберкулезного поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов и поиска путей оптимизации ранней диагностики данной патологии.

Цель исследования – изучить особенности клинико-лабораторных и инструментальных проявлений туберкулезного поражения мозговых оболочек и ЦНС у больных с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное аналитическое исследование. Материалами работы послужили данные 31 истории болезни пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ КППД в 2020–2022 гг. с подтвержденным диагнозом «туберкулезный менингит/менингоэнцефалит» на фоне ВИЧ-инфекции или без нее (при наличии иных факторов развития патологии). Критерием не включения являлись возраст младше 18 лет, несоответствие диагностическим критериям туберкулезного менингита, наличие поражения ЦНС другой этиологии и отсутствие полной информации о диагностике больного.

Подробно рассмотрены результаты общеклинических методов обследования: анамнеза жизни и болезни, соматического статуса, характера неврологических нарушений. В условиях стационара пациентам проводили клинико-лабораторное исследование: анализ периферической крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови

Шевченко Андрей Иванович – канд. мед. наук, глав. врач ФГБОУ ВО КубГМУ, гл. внештат. фтизиатр Минздрава Краснодарского края. ORCID: 0000-0002-9845-4806

Дудченко Диана Владимировна – ассистент каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ

Толочко Кристина Александровна – лаборант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0009-0001-8172-5374

Романцов Виктор Викторович – лаборант каф. общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0000-0001-7218-6164

Нартов Егор Олегович – лаборант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КубГМУ. ORCID: 0009-0009-6216-4354

Andrey I. Shevchenko – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0002-9845-4806

Diana V. Dudchenko – Assistant, Kuban State Medical University

Christina A. Tolochko – Laboratory Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0009-0001-8172-5374

Victor V. Romantsov – Laboratory Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0000-0001-7218-6164

Egor O. Nartov – Laboratory Assistant, Kuban State Medical University. ORCID: 0009-0009-6216-4354

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов обеих групп по полу, абс. (%)

Пол	ТБ+ВИЧ	ТБ	Всего
Женский	5 (21,74)	6 (75)	11 (35,48)
Мужской	18 (78,26)	2 (25)	20 (64,52)

и спинномозговой жидкости, иммунологическую пробу Диаскинтест. Инструментальное исследование включало рентгенологические методы, в том числе компьютерную томографию головного мозга и органов грудной клетки, которую в ходе лечения повторяли через каждые 2–3 мес, ультразвуковое обследование печени и почек. У умерших пациентов в полном объеме в соответствии с установленным протоколом проводили патоморфологическое исследование, включавшее гистологическое изучение аутопсийного материала [11].

Для этиологической диагностики туберкулезного поражения проводили посев спинномозговой жидкости, диагностического материала респираторного тракта (мокроты, биопсийного материала, полученного при бронхоскопии и пункциях внутригрудных лимфатических узлов) и других органов (кровь, моча и пункции периферических лимфатических узлов) на плотную среду Левенштейна–Йенсена и вносили в автоматизированную систему ВАСТЕС MGIT 960, с определением лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Для определения кислотоустойчивых бактерий исследовали окрашенные по Цилю–Нильсену цитологические препараты. Выявление в диагностическом материале ДНК МБТ осуществляли с помощью молекулярно-генетического исследования методом полимеразной цепной реакции.

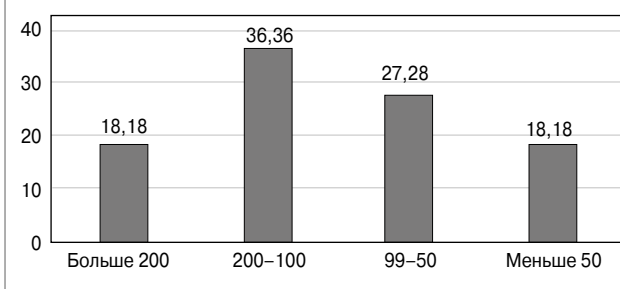
Диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден на основании идентификации в крови специфических антител методами твердофазного иммуноферментного анализа и иммунного блоттинга. У всех ВИЧ-инфицированных изучали иммунный статус, вирусную нагрузку, результаты молекулярно-генетического исследования ликвора методом полимеразной цепной реакции на наличие генетического материала возбудителей оппортунистических инфекций (*Toxoplasma gondii*, *Candida albicans*, *Herpes simplex virus* 1 и 2-го типов, вируса Эпштейна–Барр, *Cytomegalovirus hominis*, криптококков). Определение стадии ВИЧ-инфекции осуществляли в соответствии с российской клинической классификацией.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2021 (Microsoft, США) и онлайн-сервиса medstatistic.ru. Количественные данные представлены в виде средних величин и среднего квадратичного отклонения, качественные признаки – в виде абсолютных и относительных показателей. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На I этапе исследовательской работы всех пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. Основную составили 23 (71,88%) пациента с туберкулезным менингитом/менингоэнцефалитом на поздних стадиях ВИЧ (ТБ+ВИЧ). В группу сравнения вошли 8 (28,12%) больных с туберкулезным поражением ЦНС без сопутствующей ВИЧ-инфекции (ТБ).

Анализ половозрастной структуры исследуемых групп (табл. 1) продемонстрировал, что данной патологией страдают преимущественно мужчины – 64,52%, реже женщины – 35,48%, причем распределение женщин и мужчин по группам неодинаково: так, в ТБ+ВИЧ преобладали мужчины – 78,26% ($n=18$), ТБ, наоборот, представлена преимущественно женщинами – 75,0% ($n=6$).

Рис. 1. Распределение пациентов по количеству Т-лимфоцитов CD 4+ в 1 мкл крови, %

Возрастная структура групп оказалась практически идентичной: в среднем возраст пациентов 1-й группы составил $39,26 \pm 8,48$ года, второй – $37,25 \pm 15,01$ ($p > 0,05$). Большинство больных имели признаки социальной дезадаптации: 70,97% пациентов трудоспособного возраста не были официально трудоустроены, 16,13% ранее находились в местах лишения свободы, 35,48% имели опыт употребления наркотических веществ, 9,68% страдали алкогольной зависимостью, 19,35% являлись лицами без определенного места жительства. Низкий уровень социальной адаптации и наличие у ВИЧ-инфицированных более чем в 50% случаев коинфекции вирусного гепатита С могут косвенно указывать на парентеральный путь заражения ВИЧ [5].

Подавляющая часть пациентов (56,52%) с ТБ+ВИЧ длительное время инфицированы ВИЧ (более 5–10 лет), у 17,39% диагноз ВИЧ-инфекции установлен в последние 2–3 года и у 17,39% – при настоящей госпитализации. Все пациенты имели IV клиническую стадию ВИЧ. Количество Т-лимфоцитов CD 4+ в 1 мкл крови при поступлении в стационар определено у 22 пациентов, полученные результаты находились в диапазоне от 14 до 266 кл/мкл. Содержание лимфоцитов CD 4+ менее 100 клеток выявлено у 10 (45,46%) человек; от 100 до 200 кл/мкл лимфоцитов CD 4+ зафиксировано у 8 (36,36%), более 200 кл/мкл – у 4 (рис. 1) [15].

Вирусная нагрузка ВИЧ в плазме крови определялась у 21 (91,3%) пациента. Менее 500 копий в 1 мл определялось у 3 (14,29%), от 500 до 10 000 – у 1 (4,76%), от 10 001 до 50 000 – у 4 (19,05%) и более 50 001 – у 13 (61,9%). У 7 (35,0%) человек вирусная нагрузка при госпитализации превышала 500 000 копий в 1 мл крови. Таким образом, больше 1/2 пациентов заболели ТБ на фоне выраженной ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии. АРВТ при поступлении в противотуберкулезный диспансер (ПТД) получали 3 (13,04%) больных, из них 1 начал ее прием в инфекционной больнице перед переводом в ПТД. За несколько лет до развития настоящего заболевания АРВТ самостоятельно прекратили 17,39% пациентов. Соответственно, АРВТ в период стационарного лечения впервые назначена 16 пациентам. Использовали комбинации нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеаз в разных сочетаниях, наиболее распространенными из которых были комбинации препаратов 1-го ряда: тенофовир, ламивудин, эфавиренз [14–16].

Основная часть больных (70,97%) госпитализирована в ПТД на поздних сроках туберкулезного менингита (через $28 \pm 8,16$ дня от появления первых симптомов) по причине несвоевременной диагностики. Большинство пациентов поступали из других лечебных учреждений: из инфекционной больницы и инфекционных отделений районных больниц – 15 (48,39%) человек, из неврологических отделений – 11 (35,48%), 2 (6,45%) направлены из хирургических отделений, куда поступили с подозрениями на острую хирургическую патологию органов брюшной полости, 3 (9,68%) – из ГБУЗ «Клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

Таблица 2. Особенности клинической картины туберкулезного менингита, абс. (%)

Клиническая картина ТБ ЦНС	ТБ+ВИЧ (n=23)	ТБ (n=8)
<i>Дебют заболевания</i>		
Острый	5 (21,74)	1 (12,5)
Подострый, с выраженным продромальным периодом	18 (78,26)	7 (87,5)
<i>Нарушение сознания</i>		
Оглушение	6 (26,09)	2 (25,0)
Сопор	4 (17,39)	1 (12,5)
Кома	1 (4,35)	–
<i>Общемозговая неврологическая симптоматика</i>		
Головная боль	12 (52,17)	6 (75,0)
Головокружение	6 (26,09)	2 (25,0)
Фотофобии	4 (17,39)	1 (12,5)
Тошнота	3 (13,04)	2 (25,0)
Рвота	2 (8,70)	2 (12,5)
Менингеальные знаки	17 (73,91)	6 (75,0)
Судороги	1 (4,35)	–
<i>Очаговая неврологическая симптоматика</i>		
Поражение III–IV, VI пар ЧМН	7 (30,43)	1 (12,5)
Поражение VII пары	9 (39,13)	2 (25,0)
Поражение ядер бульбарной группы	5 (21,74)	1 (12,5)
Патологические стопные знаки	6 (26,09)	–

Таблица 3. Структура клинических форм легочного ТБ, абс.

Клинические формы	ТБ+ВИЧ (n=23)			ТБ (n=8)		
	МБТ+	МБТ-	Всего	МБТ+	МБТ-	Всего
Диссеминированный	9	4	13	–	3	3
Милиарный	4	5	9	2	1	3
Инфильтративный	–	–	–	–	1	1
Очаговый	–	1	1	–	–	–
Фиброзно-кавернозный	–	–	–	1	–	1

У 78,26% больных ТБ+ВИЧ и у 87,5% с ТБ поражение ЦНС диагностировалось как первое проявление ТБ. Рецидив ТБ зарегистрирован у 8,70% ВИЧ-инфицированных и у 12,5% без ВИЧ-инфекции. В 4,35% случаев туберкулезный менингит развивался в результате самостоятельного прерывания лечения активного ТБ органов дыхания. У 4,35% констатирован тесный контакт с больными ТБ. При поступлении в ПТД состояние больных группы ТБ+ВИЧ в 8,69% случаев оценивали как крайне тяжелое, в 47,83% – как тяжелое и в 43,48% – как средней степени тяжести. Пациенты с туберкулезным поражением ЦНС без ВИЧ-инфекции в 50,0% случаев госпитализированы в тяжелом состоянии и в 50,0% – в состоянии средней степени тяжести. У каждого второго больного ТБ+ВИЧ и у каждого третьего больного ТБ выявлено угнетение сознания: до уровня комы – у 9,10% ВИЧ-инфицированных пациентов, сопора – у 45,45% ТБ+ВИЧ и 33,33% ТБ, оглушения – у 54,54 и 66,67% соответственно.

Таким образом, поздняя диагностика во многом определила клиническую структуру поражений ЦНС: в обеих группах превалировал туберкулезный менингоэнцефалит,

выявленный у 91,30% пациентов ТБ+ВИЧ и у 62,5% ТБ, базиллярный менингит обнаружен у 8,7 и 37,5% пациентов соответственно. Анализ анамнестических данных продемонстрировал, что у 21,74% больных ТБ+ВИЧ и у 12,5% пациентов с ТБ заболевание началось остро, с выраженной неврологической симптоматикой (табл. 2).

Отмечено, что чем тяжелее иммунодефицит, тем более острое течение заболевания. У остальных 78,26% (ТБ+ВИЧ) и 87,5% (ТБ) – подостро, с постепенным нарастанием слабости (86,96 и 62,5% соответственно), лихорадки (56,52 и 62,5%), головной боли без четкой локализации (52,17 и 75,0% соответственно), головокружения и шаткости походки (26,09 и 25,0%). Некоторые отмечали светобоязнь (17,39 и 12,5%), тошноту (13,04 и 25,0%), боли в животе (13,04 и 12,5%), рвоту (8,70 и 12,5%). Следует отметить, что выраженность лихорадки зависела от степени иммунодефицита: у пациентов с содержанием лимфоцитов CD 4+ менее 50 кл/мкл лихорадочный синдром практически отсутствовал.

Очаговая неврологическая симптоматика в виде моно-, гемипареза на момент госпитализации обнаружена у 30,43% больных группы ТБ+ВИЧ и 12,5% группы ТБ. Изолированное или сочетанное поражение III–IV, VI пар черепно-мозговых нервов (ЧМН), клинически проявлявшееся сходящимся или расходящимся страбизмом, птозом, диплопией, отмечалось у 17,39% больных ТБ+ВИЧ и у 12,5% пациентов с ТБ. Асимметрия лица отмечена у 39,13 и 25,0% соответственно. Поражение ядер каудальной группы с симптомами дисфагии и дизартрии встречалось у 21,74 и 12,5% соответственно.

При осмотре положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского) определялись у 73,91% ВИЧ-положительных и у 75,0% ВИЧ-отрицательных пациентов (см. табл. 2). Из них резко и умеренно выраженные менингеальные знаки более характерны для пациентов без сопутствующей ВИЧ-инфекции. Патологические стопные знаки выявлены у 26,09% ВИЧ-положительных пациентов, что, предположительно, обусловлено подкорковой локализацией поражения мозговых оболочек и вещества головного мозга у данной группы. У ВИЧ-инфицированных пациентов также отмечено появление судорожного синдрома в 4,35% случаев, в 13,3% – нарушение функций тазовых органов.

Традиционно туберкулезный менингит рассматривают как заболевание, развившееся вторично, в результате гематогенной диссеминации МБТ из очагов активного ТБ, преимущественно органов дыхания [4, 11]. В ходе исследования у всех пациентов туберкулезное поражение мозговых оболочек и ЦНС развивалось в результате распространения процесса на фоне активного ТБ легких (табл. 3), в структуре клинических форм которого подавляющее большинство представлено диссеминированным ТБ легких: у 13 (56,52%) и 3 (37,5%) с ТБ+ВИЧ и у 9 (39,13%) и 3 (37,5%) с ТБ и милиарным ТБ соответственно. Другие формы встречались значительно реже. Очаговый ТБ S6 левого легкого диагностирован у 1 (4,35%) ВИЧ-положительного пациента. Инфильтративный и фиброзно-кавернозный ТБ обнаружены у 12,5 и 12,5% ВИЧ-отрицательных пациентов соответственно. В обеих группах преобладали процессы в фазе инфильтрации: у 18 (78,26%) пациентов с ТБ+ВИЧ и у 7 (87,5%) с ТБ. Фаза рассасывания и уплотнения диагностирована у 1 (4,35%) ВИЧ-инфицированного пациента. Полости распада определялись у 2 (17,39%) ВИЧ-инфицированных и у 1 (12,5%) пациента без сопутствующей ВИЧ-инфекции.

У 17 (73,91%) ВИЧ-положительных и у 3 (37,5%) ВИЧ-отрицательных пациентов наблюдалась генерализация туберкулезного процесса, результатом которой стали туберкулезные фокусы в почках у 7 (30,43%) пациентов с ТБ+ВИЧ и у 1 (12,5%) с ТБ, в селезенке (34,78 и 25,0% соответственно). Туберкулезное поражение лимфатических

узлов зарегистрировано у 9 (39,13%) больных ТБ+ВИЧ: из них у 6 (26,0%) обнаружен ТБ периферических лимфатических узлов и у 3 (13,4) – ТБ внутригрудных лимфатических узлов. Туберкулезные серозиты в виде туберкулезного плеврита и туберкулезного перикардита диагностированы в 13,04% случаев у больных ТБ+ВИЧ и в 4,35% случаев у больных ТБ соответственно. У 1 ВИЧ-отрицательного пациента обнаружен туберкулезный двусторонний сакроилеит (табл. 4).

Как можно заметить, клиническая картина неосложненного туберкулезного поражения мозговых оболочек неспецифична, поэтому не должна рассматриваться в отрыве от лабораторно-инструментальных данных. При биохимическом исследовании ликвора (табл. 5) выраженность цитоза в сравниваемых группах имела различия. Так, у ВИЧ-инфицированных количество клеток в 1 мкл спинномозговой жидкости в большинстве случаев (56,52%) не превышало 100, в то время как у 37,5% пациентов без ВИЧ-инфекции цитоз – в пределах от 100 до 500 кл/мкл и у 37,5% – более 500 кл/мкл. Средние значения – $38,8 \pm 21,9$ и $154,67 \pm 21,9$ кл/мкл соответственно.

У 78,26% пациентов с ТБ+ВИЧ и у 87,5% с ТБ цитоз носил лимфоцитарный характер, нейтрофильный – у 4,35 и 12,5% соответственно; смешанный, с преобладанием лимфоцитов, – у 17,39% ТБ+ВИЧ. Повышение уровня белка отмечено у всех пациентов, среднее значение в группе ТБ+ВИЧ – $2,17 \pm 1,42$ г/л, в ТБ – $1,91 \pm 0,87$ г/л ($p=0,25$). Снижение уровня глюкозы отмечено у 91,3% ВИЧ-положительных и 87,5% ВИЧ-отрицательных пациентов, средние значения – $1,88 \pm 0,94$ и $1,55 \pm 1,8$ ммоль/л ($p=0,62$) соответственно. Снижение хлоридов отмечено у 86,96% пациентов с ТБ+ВИЧ и 87,5% с ТБ, средние уровни – $114,94 \pm 1,33$ и $110,86 \pm 7,82$ ($p=0,77$) соответственно.

Эти показатели не оставляли сомнения, что речь идет об инфекционном поражении мозговых оболочек и ЦНС, хотя прямых данных о наличии туберкулезного менингита не дали. По этой причине большое диагностическое значение для верификации диагноза имели микробиологическое и молекулярно-генетическое исследования спинномозговой жидкости. Туберкулезная этиология процесса подтверждена обнаружением ДНК МБТ (ПЦР, GeneEpt MTB/RIF) в ликворе у всех пациентов обеих групп, с определением лекарственной устойчивости (ЛУ) у 19 (82,61%) пациентов ТБ+ВИЧ и у 6 (75,0%) больных ТБ. При этом нарушение лекарственной чувствительности (табл. 6) обнаружено у 10 (43,48%) больных ТБ+ВИЧ и у 3 (37,5%) ТБ, из них монорезистентность к изониазиду регистрировалась у 3 (13,04%) человек с ТБ+ВИЧ.

Множественная ЛУ (МЛУ) определялась у 4 (17,39%) больных ТБ+ВИЧ и у 2 (25,0%) ТБ, широкая ЛУ (ШЛУ) – у 3 (13,04%) и 4 (12,5%) соответственно. Рост МБТ при посеве на жидкие питательные среды ВАСТЕС положительным у 30,43% с ТБ+ВИЧ и у 50,0% с ТБ. Кислотоустойчивые бактерии при микроскопии окрашенных по Цилю–Нильсену препаратов – в поле зрения у 13,04% с ТБ+ВИЧ и у 25,0% с ТБ, что указывает на недостаточно высокую чувствительность данного метода диагностики туберкулезного менингита. Такие результаты микроскопического метода диагностики ТБ соответствуют данным зарубежных и отечественных исследователей [17, 18].

С целью уточнения характера поражения головного мозга и оболочек пациентам проводили компьютерную томографию (КТ) головного мозга, на которой изменения обнаружены у 17 (69,57%) ВИЧ-положительных и 4 (50,0%) ВИЧ-отрицательных пациентов. Основные КТ-признаки: снижение плотности белого вещества в 58,82% случаев в группе ТБ+ВИЧ и 25,0% в группе ТБ, нарушение дифференцировки белого и серого вещества как ранний признак ишемии – у 47,06% больных ТБ+ВИЧ и у 25,0% ТБ. Признаки гидроцефалии в виде расширения боковых желудочков,

Таблица 4. Структура внегочечных форм ТБ, абс. (%)

Клинические формы	ТБ+ВИЧ	ТБ
Туберкулезный плеврит	3 (13,04)	–
ТБ внутригрудных лимфатических узлов	3 (13,04)	–
ТБ периферических лимфатических узлов	6 (26,09)	–
Костно-суставной ТБ	–	1 (12,5)
ТБ почечной паренхимы	7 (30,43)	1 (12,5)
ТБ селезенки	8 (34,78)	2 (25,0)
Туберкулезный перикардит	1 (4,35)	–

Таблица 5. Состав ликвора у больных туберкулезным менингитом, абс. (%)

Показатели	ТБ+ВИЧ (n=23)	ТБ (n=8)
Цитоз		
Меньше 100	13 (56,52)	2 (25,0)
100–500	8 (34,78)	3 (37,5)
Больше 500	2 (8,7)	3 (37,5)
Плеоцитоз		
Лимфоцитарный	18 (78,26)	7 (87,5)
Смешанный	4 (17,39)	–
Нейтрофильный	1 (4,35)	1 (12,5)
Повышение уровня белка, г/л		
1–3	14 (60,87)	4 (50,0)
Больше 3	9 (39,13)	4 (50,0)
Снижение уровня		
Хлориды	20 (86,96)	7 (87,5)
Глюкоза	21 (91,30)	7 (87,5)

Таблица 6. Результаты определения лекарственной чувствительности МБТ, абс. (%)

Показатели	ТБ+ВИЧ (n=23)	ТБ (n=8)
Чувствительность к ПТП сохранена	13 (56,53)	5 (62,5)
Монорезистентность к изониазиду	3 (13,04)	–
МЛУ	4 (17,39)	2 (25,0)
ШЛУ	3 (13,04)	1 (12,5)

отечности извилин и сглаженности борозд, являющиеся характерными и в то же время неспецифичными признаками менингита, чаще выявлялись у ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными (76,47 и 60,0% соответственно). У 2 (29,41%) ВИЧ-положительных больных обнаружены как односторонние, так и двусторонние очаги ишемии до 10 мм с четкими границами в подкорковой области височной и лобной долей. Ишемический инсульт с очагами ишемии в стволе головного мозга диагностирован у 1 ВИЧ-инфицированного пациента.

Обсуждение

В ходе исследования выявлены отличия медико-социальных характеристик, а также клинической и лабораторно-инструментальной картины туберкулезного менингита у ВИЧ-инфицированных пациентов от характеристик пациентов без ВИЧ-инфекции. Так, установлено, что туберкулезный менингит, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, чаще возникал у мужчин молодого и среднего возраста, имеющих в анамнезе вирусный гепатит С, наркотическую зави-

симость, алкоголизм, пребывания в местах лишения свободы, отсутствие постоянного места жительства. В 78,26% случаев туберкулезное поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных диагностировалось как первое проявление ТБ, и лишь у небольшого числа больных отмечен рецидив. При этом обращает внимание высокий процент лекарственно устойчивых МБТ. У 43,47% пациентов диагностировано нарушение чувствительности к ПТП, из них у 30,43% – МЛУ и ШЛУ.

У всех пациентов туберкулезный менингит развивался на фоне активного ТБ органов дыхания, в клинической структуре которого преобладал диссеминированный ТБ легких, выявленный у 56,52% больных, и милиарный – у 39,13%. У 73,91% ВИЧ-инфицированных пациентов туберкулезное поражение носило генерализованный характер, с обнаружением туберкулезных фокусов в паренхиме почек (30,43%), селезенке (34,78%), периферических лимфоузлах (26,09%). Особенностью его течения у ВИЧ-инфицированных стала более высокая частота (21,74% против 12,5%) развития острого начала заболевания, с нарушением сознания и быстрым нарастанием неврологического дефицита.

Большинство пациентов с ВИЧ-инфекцией (70,97%) госпитализированы на поздних сроках туберкулезного поражения ЦНС по причине несвоевременной диагностики в тяжелом и крайне тяжелом состояниях, с клиникой менингоэнцефалита и преобладанием очаговой симптоматики над общемозговой, с симптомами моно-, гемипареза, поражения преимущественно III–IV, VI, VII пар ЧМН. При неврологическом осмотре обращали на себя внимание менее выраженные менингеальные признаки и патологические стопные рефлексы, что обусловлено вовлечением в патологический процесс преимущественно подкорковых структур головного мозга в лобной, височной и теменной областях по данным КТ, изменения поведения.

Изменения ликвора характеризовались лимфоцитарным плеоцитозом (преимущественно до 100 кл/мкл), умеренным повышением белка, преимущественно до 3 г/л, и снижением уровня хлоридов и глюкозы. Неспецифические КТ-признаки воспаления мозговых оболочек в виде расширения боковых желудочков, отека извилин и сглаженности борозд чаще определялись у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Закключение

Безусловно, по данным, проанализированным за последние 2 года, сложно делать далеко идущие выводы, а также уверенно экстраполировать полученные результаты на большую выборку, тем не менее можно сделать выводы, что пациенты, длительно инфицированные ВИЧ, имеющие выраженную иммуносупрессию и не принимающие АРВТ, находятся в зоне риска развития туберкулезного менингита, особенно при наличии у них признаков ТБ органов дыхания. По этой причине при выявлении у таких больных выраженной общемозговой симптоматики, положительных менингеальных знаков, признаков поражения III–IV, VI, VII ЧМН необходимо незамедлительно провести люмбальную пункцию с последующим исследованием ликвора высокочувствительными и быстрыми методами диагностики, в частности ПЦР, с целью подтверждения/исключения туберкулезной этиологии процесса, так как своевременно установленный диагноз значительно сокращает долю осложнений и летальных исходов.

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 ав-

торы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. И.Ю. Бабаева, А.И. Шевченко, К.А. Толочко – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи; Д.В. Дудченко, В.В. Романцов, Е.О. Нартов – разработка концепции, проведение исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, визуализация.

Authors' contribution. The authors declare their authorship to meet the ICMJE criteria. All authors contributed substantially to the study and preparation of the paper, approved the final version of the paper prior to publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the study. Irina Yu. Babaeva, Andrey I. Shevchenko, Christina A. Tolochko – study concept development, research, drafting and editing of the text, approval of the final version of the article; Diana V. Dudchenko, Victor V. Romantsov, Egor O. Nartov – study concept development, research, drafting and editing of the text, approval of the final version of the article, visualization.

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.

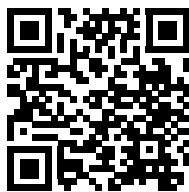
Литература/References

1. Синицын М.В., Богородская Е.М., Родина О.В., и др. Поражение центральной нервной системы у больных туберкулезом в современных эпидемиологических условиях. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(1):111-20 [Sinitsyn MV, Bogorodskaya EM, Rodina OV, et al. The damage of the central nervous system in the patients with tuberculosis in modern epidemiological conditions. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(1):111-20 (in Russian)]. DOI:10.24411/2305-3496-2018-00015
2. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization, 2022.
3. Астрелин А.М. Тенденции заболеваемости, распространенности и смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза в регионах России в XXI веке. *Демографическое обозрение*. 2020;7(4):82-107 [Astrelin AM. Tendentsii zabolevaemosti, rasprostranennosti i smertnosti ot VICH-infektsii i tuberkuleza v regionakh Rossii v XXI veke. *Demograficheskoe obozrenie*. 2020;7(4):82-107 (in Russian)]. DOI:10.17323/demreview.v7i4.12045
4. Афанасьев Е.И., Русских О.Е. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции в мире и в Российской Федерации. *РМЖ*. 2021;3:24-6 [Afanasyev EI, Russkikh OE. Modern trends in the epidemiology of tuberculosis and HIV infection worldwide and in the Russian Federation. *RMJ*. 2021;3:24-6 (in Russian)].
5. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016;21(6):304-12 [Chumachenko GV, Babaeva IYu, Avdeeva MG. The actuality of the problem co-infection of HIV and tuberculosis in current epidemiological conditions. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016;21(6):304-12 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9529-2016-21-6-304-312
6. Мальцева Н.В., Викторова И.Б., Казанцева О.М., и др. Иммуноглобулины и предикция летальности при клиническом течении коинфекции ВИЧ и туберкулеза. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(3):539-48 [Maltseva NV, Viktorova IB, Kazantseva OM, et al. Immunoglobulins and predicted mortality in clinical course of concomitant HIV and TB infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(3):539-48 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-IAP-1366
7. Корсунский И.А., Кудлай Д.А. Диагностика и контроль клеточного иммунитета пациентов с туберкулезом. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;2:19-24 [Korsunskiy IA, Kudlay DA. Diagnostics and control of cellular immunity of patients having tuberculosis. *Pacific Medical Journal*. 2021;2:19-24 (in Russian)]. DOI:10.34215/1609-1175-2021-2-19-24
8. Soni N, Kumar S, Shiple A, et al. Cerebrovascular complications in tuberculous meningitis – A magnetic resonance imaging study in 90 patients from a tertiary care hospital. *Neuroradiol J*. 2020;33(1):3-16. DOI:10.1177/1971400919881188
9. Wasay M, Khan M, Farooq S, et al. Frequency and Impact of Cerebral Infarctions in Patients with Tuberculous Meningitis. *Stroke*. 2018;49(10):2288-93. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.021301

10. Милыев А.А., Данцев В.В., Белова А.И., и др. Особенности клиники и диагностики туберкулезного менингоэнцефалита у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2020;22(2):55-8 [Milyaev AA, Dantsev VV, Belova AI, et al. Clinical features and diagnosis of tuberculous meningoencephalitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):55-8 (in Russian)]. DOI:10.17816/brmma50046
11. Карсканова С.С., Стерхова Ю.Г., Долгова Н.А., и др. Туберкулезные менингиты: трудности диагностики и лечения. *Уральский медицинский журнал*. 2018;8:37-40 [Karskanova SS, Sterchova UG, Dolgova NA, et al. Tuberculous meningitis: difficulties in diagnosis and treatment. *Ural Medical Journal*. 2018;8:37-40 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.04.121
12. Корсунская Л.Л., Шиян С.В. Атипичные варианты течения туберкулезного менингоэнцефалита на фоне ВИЧ-инфекции. *Международный неврологический журнал*. 2008;6(22):131-5 [Korsunskaya LL, Shiyan SV. Atypical course of tuberculous meningoencephalitis in patients with HIV infection. *International Neurological Journal*. 2008;6(22):131-5 (in Russian)].
13. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И., Иванова Е.Е., и др. Случай туберкулезного менингоэнцефаломиелимита. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(4):135-43 [Kicherova OA, Reikher L I, Ivanova EE, et al. A case of tuberculous meningoencephalomyelitis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(4):135-43 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro2022122041135
14. Корж Е.В., Подчос Н.А. Туберкулезный менингит у больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, начавших антиретровирусную терапию: особенности течения и прогноз. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):5-10 [Korzh EV, Podchos NA. Tuberculous meningitis in patients with concurrent tuberculosis and HIV infection who have started antiretroviral therapy: the specific course and prognosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):5-10 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-9-5-10
15. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Герасимов Л.Н., и др. ВИЧ-ассоциированный туберкулез: особенности течения и эффективность лечения (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2018;8:41-6 [Komissarova OG, Abdullaev RYu, Gerasimov LN, et al. HIV-associated tuberculosis: the course of the tuberculosis process and efficacy of treatment (Review). *Ural Medical Journal*. 2018;8:41-6 (in Russian)]. DOI:10.25694/URMJ.2018.05.49
16. Мальцева Н.В. Защитная роль антител при туберкулезе и ВИЧ-инфекции. *Медицина в Кузбассе*. 2022;21(3):106-10 [Maltseva NV. Protective role of antibodies in tuberculosis and HIV infection. *Medicine in Kuzbass*. 2022;21(3):106-10 (in Russian)]. DOI:10.24412/2687-0053-2022-3-106-110
17. Feng GD, Shi M, Ma L, et al. Diagnostic accuracy of intracellular mycobacterium tuberculosis detection for tuberculous meningitis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2014;189(4):475-81. DOI:10.1164/rccm.201309-1686OC
18. Stadelman AM, Ssebambulidde K, Buller A, et al. Cerebrospinal Fluid AFB Smear in Adults with Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2022;135:102230. DOI:10.1016/j.tube.2022.102230

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Сравнительный анализ методов создания виртуальных трехмерных моделей легких из КТ-снимков в практике противотуберкулезной организации с помощью программного обеспечения компании Materialise

А.Г. Наумов^{✉1,2}, А.С. Шпрыков¹, Д.А. Сутягина¹, Е.С. Гринин¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород, Россия

Аннотация

Обоснование. Важными условиями окончательной победы над туберкулезом являются не только профилактика его развития и раннее выявление, но и оказание качественной персонифицированной медицинской помощи больному. Аддитивные технологии и технологии виртуализации способны в полной мере реализовать последнее условие во фтизиатрической практике.

Цель. Продемонстрировать возможности и оценить трудозатраты (затраченное время на виртуализацию и размер конечных цифровых файлов моделей) во время работы с программными комплексами Mimics inPrint 2.0.0.159 и Mimics Medical 21.0.0.406 над виртуальной реконструкцией легких больного деструктивной формой туберкулеза.

Материалы и методы. Сравнительный анализ методов создания виртуальных трехмерных моделей легких из компьютерно-томографических снимков проведен в ГБУЗ НО НОКПД. В исследовании принимал участие 1 пациент с деструктивной формой туберкулеза верхней доли левого легкого. Виртуальные трехмерные модели изготавливались по специально разработанному алгоритму. Анализ временных затрат на формирование виртуальных моделей легких проводили с помощью встроенной функции в программное обеспечение «Log». Анализ размера полученных виртуальных моделей легких в формате STL осуществлялся с помощью функции операционной системы из семейства Windows «Свойства», раздел «Общие», подраздел «Размер».

Результаты. Наиболее практичным программным комплексом для виртуальных реконструкций легких оказался Mimics inPrint 2.0.0.159 с затраченным временем на создание модели 2 мин (Mimics Medical 21.0.0.406 – 7 мин 17 с) и размером модели 125 мегабайт (Mimics Medical 21.0.0.406 – 26,1 мегабайт). Освещенные в статье технические нюансы и алгоритмы реконструкции легких с использованием программных пакетов Mimics inPrint 2.0.0.159 и Mimics Medical 21.0.0.406 позволят заинтересованному лицу не ошибиться в реализации своих научно-практических интересов в процессе оказания больному персонифицированной помощи. В статье сделан акцент на основных преимуществах программного пакета Mimics inPrint 2.0.0.159 в сравнении с Mimics Medical 21.0.0.406. Дана краткая характеристика аналогичным программам.

Заключение. Изученные программные комплексы благополучно справились с поставленной перед ними целью демонстрации их возможностей и оценки трудозатрат на проведение виртуализации. Наиболее понятным и перспективным программно-прикладным комплексом для использования в повседневной клинической практике оказался Mimics inPrint 2.0.0.159.

Ключевые слова: туберкулез, виртуальная реконструкция, легкие, Mimics, Materialise

Для цитирования: Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Сутягина Д.А., Гринин Е.С. Сравнительный анализ методов создания виртуальных трехмерных моделей легких из КТ-снимков в практике противотуберкулезной организации с помощью программного обеспечения компании Materialise. Consilium Medicum. 2023;25(9):565–572. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202386

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

На текущий момент в Российской Федерации достигнута, с одной стороны, довольно удовлетворительная эпидемиологическая обстановка по туберкулезу, несмотря на продолжающуюся пандемию COVID-19, с другой – в России наблюдается утяжеление клинического течения туберкулеза. По данным И.А. Васильевой и соавт. [1], отмечается увеличение частоты регистрации деструкции легочной ткани, массивного бактериовыделения и фиброзно-кавернозной формы туберкулеза легких. Вероятно, это связано с перераспределением в том числе фтизиатрических мощностей – ротация кадров, снижение активности поликлинической службы (включая общую лечебную сеть), умень-

шение количества госпитализаций – в период борьбы с коронавирусными «волнами».

Важными условиями окончательной победы над туберкулезом являются не только профилактика его развития и раннее выявление, но и оказание качественной персонифицированной медицинской помощи больному.

По мнению зарубежных авторов (Chan, 2011 и Jain, 2002) [2], персонифицированную или персонализированную медицину следует относить к быстро развивающейся области здравоохранения, ориентированной на уникальный подбор решений с целью нивелирования проблем со здоровьем нуждающегося индивидуума. Качественная персонифицированная медицинская помощь, на наш

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Наумов Алексей Георгиевич** – ассистент каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-фтизиатр ГБУЗ НО НОКПД. E-mail: naumovag@pimunn.ru

Шпрыков Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: shprykov_a@pimunn.net; ORCID: 0000-0002-2780-6704

Сутягина Дина Андреевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: dina-sutyagina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5134-6683

Гринин Евгений Сергеевич – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: eugrinin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3332-1727

[✉] **Aleksey G. Naumov** – Assistant of Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: naumovag@pimunn.ru

Alexander S. Shprykov – D. Sci. (Med.), Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: shprykov_a@pimunn.net; ORCID: 0000-0002-2780-6704

Dina A. Sutyagina – Cand. Sci. (Med.) Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University. E-mail: dina-sutyagina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5134-6683

Evgenii S. Grinin – Student, Privolzhsky Research Medical University. E-mail: eugrinin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3332-1727

Comparative analysis of methods for creating virtual three-dimensional models of the lungs from computed tomography images in the practice of a tuberculosis organization using Materialise software

Aleksey G. Naumov^{✉1,2}, Alexander S. Shprykov¹, Dina A. Sutyagina¹, Evgenii S. Grinin¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia

Abstract

Background. One of the important conditions for the final victory over tuberculosis is not only the prevention of its development and early detection, but also the provision of high-quality personalized medical care to the patient. Additive technologies and virtualization technologies are ways to fully reveal this principle in phthisiatric practice.

Aim. Demonstrate the possibilities and evaluate the labor costs (time spent on virtualization and the size of the final digital files of models) while working with the Mimics inPrint 2.0.0.159 and Mimics Medical 21.0.0.406 software systems in the aspect of virtual reconstruction of the lungs of a patient with a destructive form of tuberculosis.

Materials and methods. A comparative analysis of methods for creating virtual three-dimensional models of the lungs from CT images was carried out at the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. The study involved one patient with a destructive form of tuberculosis of the upper lobe of the left lung. Virtual three-dimensional models were made according to a specially developed algorithm. The time spent for the formation of virtual lung models was analyzed using the built-in function in the "Log" software. The analysis of the size of the obtained virtual lung models in the STL format was carried out using the operating system function from the Windows family "Properties", section "General", subsection "Size".

Results. The most practical software package for virtual lung reconstructions turned out to be Mimics inPrint 2.0.0.159 with the result of the time spent on creating a model of 2 minutes (Mimics Medical 21.0.0.406 – 7 minutes 17 seconds) and a model size of 125 megabytes (Mimics Medical 21.0.0.406 – 26.1 megabyte). The technical nuances and algorithms of lung reconstruction covered in the article using the Mimics inPrint 2.0.0.159 and Mimics Medical 21.0.0.406 software packages will allow the interested person not to make a mistake in realizing their scientific and practical interests in the process of providing personalized care to the patient. The article focuses on the main advantages of the Mimics inPrint 2.0.0.159 software package in comparison with Mimics Medical 21.0.0.406. A brief description of similar programs is given.

Conclusion. The studied software systems successfully coped with the goal assigned to them, which concerned the demonstration of their capabilities and the assessment of labor costs for virtualization. Mimics inPrint 2.0.0.159 turned out to be the most understandable and promising software and application complex for use in everyday clinical practice.

Keywords: tuberculosis, virtual reconstruction, lungs, Mimics, Materialise

For citation: Naumov AG, Shprykov AS, Sutyagina DA, Grinin ES. Comparative analysis of methods for creating virtual three-dimensional models of the lungs from computed tomography images in the practice of a tuberculosis organization using Materialise software. *Consilium Medicum*. 2023;25(9):565–572. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202386

взгляд, характеризуется созданием оптимальной среды для пациента, в которой будут реализованы конкретные (пациентоориентированные) медицинские вмешательства, направленные с учетом специфики освещаемой темы на угнетение жизнедеятельности *Mycobacterium tuberculosis* и скорейшее восстановление макроорганизма в целом.

Во фтизиатрии, как и во многих других отраслях медицины, активно используются клинические рекомендации, которые нацелены на унификацию и адаптацию стандартов оказания медицинской помощи. Клинические рекомендации подготавливаются, как правило, профессиональными медицинскими сообществами и утверждаются Минздравом России. Поэтому во многих учреждениях здравоохранения РФ специалисту-медику сложно реализовывать элементы персонализированной медицинской помощи, не выходя за рамки действующих нормативных документов. В противном случае врач может столкнуться с юридическими последствиями. Данная проблема достаточно подробно освещена в публикации Ф.И. Белялова [3].

Благодаря неуклонному развитию науки, совершенствованию образовательной базы высших учебных заведений и экономическим достижениям в мировой практике и в России появились условия для развития инновационных идей и последующего их перерождения в готовую технологию, алгоритм или продукт. Например, в РФ на протяжении многих лет функционирует ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере», сформированное Постановлением Правительства России №65 от 3 февраля 1994 г. Данная организация занимается поддержкой стартапов физических и юридических лиц с финансированием до нескольких миллионов рублей.

На фоне неуклонного роста конкуренции между клиниками, ведущими научными организациями и вузами возникают предпосылки для расширения их портфолио инновационными видами деятельности. В современных социально-экономических условиях это явление позволяет им сохранить или усовершенствовать инвестиционную, научную, педагогическую и лечебную составляющие. В то же время из-за ограниченности в финансовых ресурсах научных и педагогических организаций, а также бюрократических нюансов инновационная деятельность относится к ресурсоемким мероприятиям [4] и может подвергаться стагнации. По этой причине, по мнению Е.А. Борковой и соавт. [5], приоритеты инновационной деятельности в российском здравоохранении несколько размыты и не всегда гарантируют получение запланированного результата.

Описанные затруднения, которые встречаются в инновационной работе, могут усугубляться нехваткой кадров. Например, только во фтизиатрии, по данным И.А. Васильевой и соавт. [6], отмечается существенный дефицит специалистов указанного профиля.

Следует отметить, что фтизиатрия – это интегративная наука, которая способна не только перенимать лучший опыт из других специальностей и использовать его во благо своих пациентов, но и создавать собственные инновации, успешно внедряемые либо уже внедренные в практику [7].

В некоторых отечественных [8–14] и зарубежных [15–19] научных работах появились сведения о высокой ценности методов трехмерной (виртуальной) реконструкции органов и тканей в процессе выбора тактики лечения, идентификации личности, уточнения диагноза и прове-

дения дифференциальной диагностики. Перечисленные публикации в основном касались таких медицинских областей, как травматология, оториноларингология, онкология, офтальмология, кардиология, урология и судебная медицина. Две статьи посвящены возможностям виртуальных реконструкций во фтизиатрии и торакальной хирургии. Не все упомянутые публикации оптимизированы для чтения и понимания специалистами из смежных специальностей из-за особенностей использованной инженерной терминологии. В отдельных случаях можно отметить невысокую репрезентативность проведенного исследования в эксперименте из-за неточностей в описании технических возможностей рассматриваемого программного обеспечения (ПО) [20] и погрешностей [14] в указании версий программных комплексов, которые применены авторами.

Для укрепления фтизиатрического авторитета в инновационном пространстве научный коллектив кафедры фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ предлагает читателю ознакомиться с возможностями виртуальной реконструкции легких в двух программных продуктах бельгийской компании Materialise.

Основная цель данного исследования – продемонстрировать возможности и оценить трудозатраты (затраченное время на виртуализацию и размер конечных цифровых файлов моделей) во время работы с программными комплексами Mimics inPrint 2.0.0.159 и Mimics Medical 21.0.0.406 бельгийской компании Materialise для виртуальной реконструкции легких больного деструктивной формой туберкулеза верхней доли левого легкого.

Авторы статьи выражают надежду, что представленный материал будет служить хорошим подспорьем в научной и практической работе врачей – фтизиатров, пульмонологов и торакальных хирургов.

Материалы и методы

Сравнительный анализ методов создания виртуальных трехмерных моделей легких из компьютерно-томографических снимков проведен в 2022 г. на клинической базе кафедры фтизиатрии им. И.С. Николаева в ГБУЗ НО НОКПД в рамках выполнения служебного задания ФГБОУ ВО ПИМУ по подготовке диссертационного исследования.

В исследовании принимал участие 1 пациент с деструктивной формой туберкулеза верхней доли левого легкого из отделения для больных туберкулезом органов дыхания НОКПД, который дал письменное добровольное согласие в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ (ред. от 11.06.2022, с изм. от 13.07.2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 29.06.2022).

Виртуальные трехмерные модели изготавливались по алгоритму, ранее представленному в научной печати [21], до момента их перекодирования из стереолитографического варианта исполнения (STL) в G-код, так как потребность в создании тактильных навигационных шаблонов отсутствовала.

Компьютерно-томографическое исследование (КТИ) органов грудной клетки (ОГК) выполнялось на оборудовании фирмы Siemens SOMATOM Emotion 16 (Siemens Aktiengesellschaft, Munich, Германия).

После завершения КТИ ОГК оцифрованная анатомическая структура легких больного в медицинском отраслевом формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) подвергалась компьютеризированной обработке в специализированном ПО:

- 1) работа с DICOM-пакетом данных и формирование виртуальной модели легких – Materialise Mimics inPrint 2.0.0.159 (Mimics inPrint; Materialise N.V., Leuven, Бельгия), коммерческий тип лицензии (лицензия предоставлена ООО «Нижновпринт»);

- 2) работа с DICOM-пакетом данных и формирование виртуальной модели легких – Materialise Mimics Medical 21.0.0.406 (Mimics Medical; Materialise N.V., Leuven, Бельгия), коммерческий тип лицензии (лицензия предоставлена ООО «Нижновпринт»);

- 3) предварительный просмотр сформированных виртуальных моделей легких в формате STL – 3D Viewer 7.2107.7012.0 (Microsoft Corporation, Redmond, США), персональный тип лицензии (поставщик лицензии ООО «Майкрософт Рус»).

Запуск упомянутых программных комплексов осуществлялся в среде 64-битной операционной системы (ОС) Windows 10 Pro (версия 21H1, сборка 19043.1320; Microsoft Corporation, Redmond, США).

ОС предустановлена на персональном компьютере со следующими характеристиками: процессор Intel Core i7 9700K, объем оперативной памяти – 16 гигабайт (тип памяти – DDR4), дискретный видеоакселератор NVIDIA GeForce GTX 1070 с объемом видеопамати 8 гигабайт (тип памяти – GDDR5), объем накопителя (технология NVMe) – 1 терабайт, монитор с разрешением экрана 1920 на 1080 точек.

Анализ временных затрат (в минутах и секундах) на формирование виртуальных моделей легких проводили с помощью встроенной функции в ПО «Log».

Анализ размера (в мегабайтах) полученных виртуальных моделей легких в формате STL проводился с помощью функции в ОС «Свойства», раздел «Общие», подраздел «Размер».

Особенности работы с Mimics InPrint на примере виртуальной реконструкции легких больного деструктивным туберкулезом

Перед началом описания алгоритма работы с программным комплексом Mimics inPrint требуется дать краткую характеристику компании-разработчику.

Компания Materialise со штаб-квартирой в городе Левен (Leuven, Löwen), Бельгия, организована Уилфридом Ванкраеном (Wilfried Vancraen) и его супругой в 1990 г. В 1992 г. компания Materialise разработала ПО, позволяющее взаимодействовать с цифровыми данными компьютерных томограмм (файлами с расширением DICOM) – Mimics (Materialise's Interactive Medical Image Control System). В 1996 г. компания создала первый хирургический шаблон для проведения стоматологического оперативного вмешательства. В 2004 г. сотрудники компании Materialise выпустили на рынок новое ПО (Materialise 3-matic), которое позволило конечному пользователю редактировать цифровые модели органов в STL-формате, не прибегая к сторонним программным инструментам. В 2006 г. компания разработала титановые имплантаты черепа человека, воспроизводимые на 3D-принтере. В 2014 г. компания стала публичной, а в 2016 г. открыла специализированный завод по производству металлоконструкций в Германии. Компания Materialise не прекращает совершенствовать текущее и разрабатывать новейшее ПО и по сей день.

До момента первого запуска программного комплекса Mimics inPrint необходимо убедиться, что системные требования данного ПО совпадают с вычислительными возможностями компьютера пользователя. К минимальным системным требованиям, которые заявлены производителем на его интернет-сайте [22], относятся следующие:

- 1) программные параметры – ОС не ниже уровня Windows 7 с разрядностью 64 бита, программа-браузер для просмотра ресурсов сети Интернет не ниже уровня Internet Explorer 6, программа для чтения цифровых документов в формате PDF;
- 2) параметры компьютерных комплектов – процессор уровня Intel Core 2 Duo/AMD (модель X2) или эквивалент, объем оперативной памяти 4 гигабайта,

5 гигабайт свободного пространства на накопителе, разрешение экрана монитора не меньше 1280 на 1024 точки, наличие дискретного или встроенного видеоакселератора с объемом видеопамати не менее 512 мегабайт и поддержкой программного интерфейса DirectX 9.0c.

Производитель не предоставляет на своем интернет-сайте четкого соотношения версии программы Mimics inPrint и ее системных требований.

Необходимо отметить, что в ПО Mimics inPrint не предусмотрена русская локализация. Основным языком программы – английский. Русификация программы возможна путем модификации текущего или создания собственного языкового пакета.

После инсталляции ПО Mimics inPrint на устройство конечного пользователя и при наличии на накопителе (внешнем или внутреннем) DICOM-файлов можно приступить к реконструкции.

В первую очередь требуется запустить Mimics inPrint. После запуска программы в верхней ее части слева исследователь должен обнаружить базовый набор функций в виде перечня команд – «File», «Edit», «View», «Help» и «DEBUG» с дополнительными пиктограммами, расположенными ниже (рис. 1).

Для загрузки DICOM-пакета в ПО пользователь должен последовательно воспользоваться командами «File» и «New from Disk». После этих действий в интерфейсе программы будет открыто дополнительное окно с подзаголовком «Images», в котором необходимо найти подходящую папку с КТИ исследуемого больного и нажать на кнопку «Next».

Завершив выбор папки с данными КТИ исследуемого больного, ПО начнет автоматическую загрузку и обработку всех имеющихся серий снимков компьютерной томограммы. Исследователю останется только выбрать подходящий вариант КТИ с нужным количеством снимков и их толщиной.

Выбрав конкретную серию снимков, пользователь должен нажать на кнопку «Convert», чтобы начать мультипланарную реконструкцию исследуемой области в трех проекциях (фронтальная, сагиттальная и аксилярная). По окончании этой процедуры в правой части программы исследователь увидит мультипланарную реконструкцию ОГК (рис. 2, а).

Теперь пользователю потребуется инициализировать процесс идентификации легочной ткани с последующей ее изоляцией от окружающих объектов (артефактов). Для достижения этой цели ему необходимо в верхней части программы выбрать крайнюю левую пиктограмму с текстовым обозначением «Create ROI» (Region of Interest Masking) и нажать на функцию «Preset», которая содержит в себе набор оптимальных рентгенологических диапазонов плотности, используемых для идентификации зоны интереса. Из предложенного набора исследователю следует выбрать диапазон «Lungs (CT)» (рис. 2, б).

По окончании идентификации легочной ткани рядом с мультипланарной реконструкцией ОГК будет осуществлено построение виртуальной модели легких и трахеобронхиального дерева (ТБД) с артефактами. Для продолжения работы с виртуальной моделью пользователь должен выбрать другую пиктограмму с текстовым обозначением «Edit ROI». Откроется дополнительное меню с настройками, где будет находиться команда «Isolate». Выбрав упомянутую команду и наведя курсор мыши на уже сформированную виртуальную модель легких, исследователю потребуется осуществить однократное нажатие левой клавишей мыши на легочную ткань для ее изоляции и удаления артефактов (рис. 3).

Окончив выполнение всех перечисленных процедур, пользователь сможет начать реализовывать финишные манипуляции. При переходе на серединную пиктограм-

Рис. 1. Интерфейс программного комплекса Mimics inPrint.

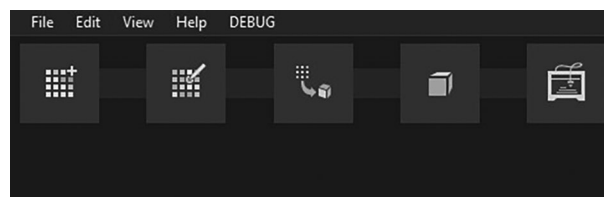


Рис. 2. а – мультипланарная реконструкция ОГК; б – выбор диапазона рентгенологической плотности «Lungs (CT)»

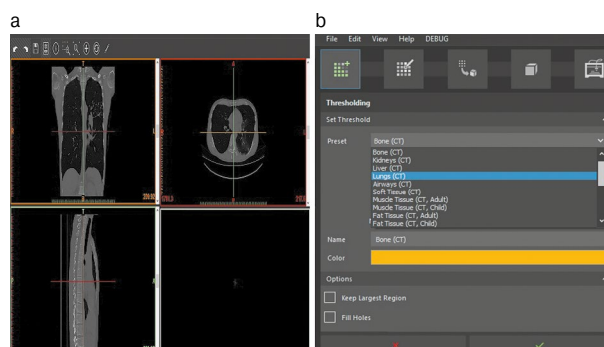
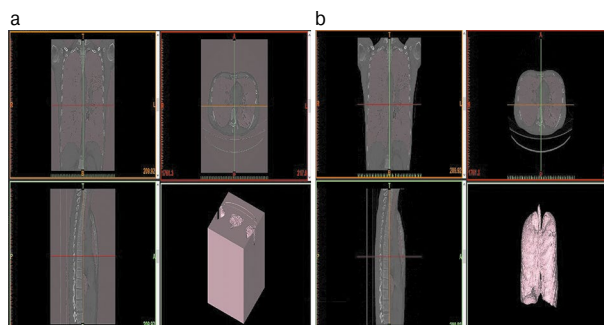


Рис. 3. а – готовая виртуальная модель легких и ТБД с окружающими их артефактами; б – изолированная модель легких и ТБД без артефактов.



му с текстовым обозначением «Add Part» исследователю будет предложены две функции – «Solid Part» (создание заполненной модели) и «Hollow Part» (создание пустотелой модели). Необходимо выбрать функцию «Solid Part». Далее потребуется выбрать предпоследнюю пиктограмму с текстовым обозначением «Edit Part». Откроется окно, где будут представлены возможности по редактированию виртуальной модели, а именно сглаживание модели, изменение толщины стенок, создание зеркальной копии и т.д. В случае отсутствия потребности в эксплуатации функциональных возможностей службы «Edit Part» этот этап может быть пропущен. Наконец, выбрав крайнюю правую пиктограмму с текстовым обозначением «Prepare Print», исследователь получит доступ к инструментам добавления надписей на поверхности модели, добавления упрочняющих соединений (например, между легкими), восстановления (ремонта) модели и экспорта модели в стереолитографический формат для дальнейшей печати на 3D-принтере (рис. 4).

Особенности работы с Mimics Medical на примере виртуальной реконструкции легких больного деструктивным туберкулезом

Перед началом работы в ПО Mimics Medical, так же как и в Mimics inPrint, необходимо удостовериться, что систем-

Рис. 4. а – возможности службы «Prepare Print»: добавление надписей, создание соединений, ремонт модели, экспорт модели; б – финальная виртуальная модель легких больного деструктивной формой туберкулеза левого легкого при ее предварительном просмотре в программе 3D Viewer.

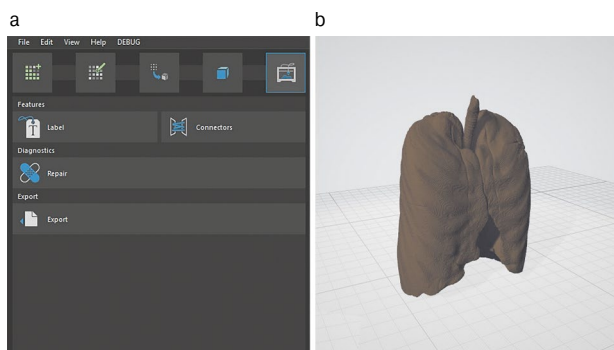


Рис. 5. Интерфейс программного комплекса Mimics Medical.



ные требования данного программного комплекса аналогичны или не превышают вычислительных способностей оборудования (персонального компьютера или ноутбука) исследователя. К минимальным системным требованиям, которые заявлены производителем на его интернет-сайте [23], относятся следующие:

- 1) программные параметры: ОС не ниже уровня Windows 10 с разрядностью 64 бита и версией 1909, программа-браузер для просмотра ресурсов сети Интернет не ниже уровня Microsoft Edge либо ее эквивалент, программа для чтения цифровых документов в формате PDF, версия программной платформы .NET Framework 4.6.1 и выше;
- 2) параметры компьютерных комплектующих: процессор уровня Intel Core i7 (III поколение) или эквивалент, объем оперативной памяти 16 гигабайт, 20 гигабайт свободного пространства на накопителе, разрешение экрана монитора не менее 1920 на 1080 точек, наличие дискретного или встроенного видеоакселератора с объемом видеопамати не менее 2 гигабайт и поддержкой программного интерфейса DirectX 11.0.

Столь отличные от ПО Mimics inPrint системные требования программного комплекса Mimics Medical связаны с более продвинутыми функциональными возможностями последнего.

Производитель не предоставляет на своем интернет-сайте, аналогично Mimics inPrint, конкретного соотношения версии программы Mimics Medical и ее системных требований.

Mimics Medical не имеет русской локализации, представленный язык программы – английский. Русификация программы возможна путем модификации текущего или создания собственного языкового пакета.

Процедура начала работы с ПО Mimics Medical практически не отличается от ПО Mimics inPrint, но существуют свои особенности как в интерфейсе программы (он более насыщен текстовыми командами и пиктограммами различных служб), так и в алгоритме построения виртуальной модели легких (требуется поэтапное выполнение большего количества инструкций).

В качестве подтверждения своих умозаключений приводим демонстрацию интерфейса Mimics Medical с текстовыми командами и пиктограммами (рис. 5).

Для загрузки DICOM-пакета в программу необходимо обратиться к вкладке «FILE» и затем к команде «New Project». После инициации этой команды откроется второстепенное программное окно с уже знакомым нам подзаголовком «Images», в котором пользователю потребуется указать нужную папку с DICOM-данными КТИ исследуемого пациента.

Указав программе путь к искомой папке и нажав на кнопку «Next», мы начнем загрузку в базу данных Mimics Medical всех серий снимков, полученных после КТИ ОГК исследуемого пациента.

Для запуска процедуры мультипланарной реконструкции ОГК необходимо завершить выбор подходящей серии снимков с нужной толщиной слоя и нажать на программную кнопку с текстовым обозначением «Open».

Как только закончится процесс построения мультипланарной реконструкции ОГК, пользователь сможет приступить к созданию виртуальной модели легких. Однако для этого ему потребуется использовать другие команды и службы, которые отличаются от ПО Mimics inPrint.

В интерфейсе программы нужно найти и активировать вкладку «ADVANCED SEGMENT». Далее потребуется активировать пиктограмму с текстовым обозначением «Segment Airway» и нажать на кнопку «Start». После активации кнопки «Start» программный курсор мыши будет преобразован в виртуальный карандаш, с помощью которого необходимо на любой из проекций мультипланарной реконструкции ОГК (желательно выбрать фронтальную проекцию) идентифицировать просвет трахеи и совершить нажатие левой клавишей мыши сначала в область ее начального расположения (уровень VII шейного позвонка), затем в область карины (уровень V грудного позвонка). Данные действия позволят сформировать предварительную компьютерную модель ТБД и в последующем надстроить на нее легочную ткань.

По завершении процедуры создания предварительной модели ТБД в ПО появится дополнительное окно с предложением начать расчет построения окончательной модели ТБД, для этого потребуется нажать на кнопку «Calculate Part...»

Когда программный комплекс закончит осуществлять математические расчеты, исследователю можно будет инициировать службу «New Centerline Label» во вкладке «ADVANCED SEGMENT» с целью формирования опорных точек построения легочной ткани. Программа запросит у пользователя согласие на данную процедуру и создаст второстепенное окно, в котором потребуется выбрать готовую модель ТБД с названием по умолчанию «Airway 1». Далее необходимо нажать на кнопку «Next», затем на кнопку «Apply».

Запуск реконструкции легочной ткани на основе имеющихся опорных точек ТБД осуществляется с помощью службы «Segment Lung and Lobes» в той же вкладке, указанной выше. После запуска службы «Segment Lung and Lobes» пользователю необходимо выбрать модель ТБД с опорными точками (название по умолчанию «Centerline 1») и далее нажать на функциональную кнопку, расположенную ниже, «Next».

ПО начнет обсчитывать месторасположение легочных сегментов и долей. По завершении этой процедуры Mimics Medical воссоздаст трехмерную модель легких и ТБД с обозначением междолевых борозд и цветовым картированием легочных долей.

Так как исследователю потребуется использование цельной модели, а после окончания работы службы «Segment Lung and Lobes» все легочные доли и ТБД будут находиться в изолированном друг от друга состоянии, необходимо запустить службу под названием «Merge» во вкладке «3D TOOL».

Инициировав работу службы «Merge», пользователь должен выбрать все зоны интереса (названия зон интереса по умолчанию – «Airway 1», «Right lung 3D object», «Left lung 3D object») и нажать на кнопку «Ok».

Когда служба «Merge» закончит свою работу, во вкладке «FILE» потребуется выбрать службу «Export», далее – формат «Binary STL...» Откроется дополнительное окно, где необходимо кликнуть левой клавишей мыши на раздел «Part», выделить созданную объединенную модель легких под названием по умолчанию «Merge_of_Airway_1», нажать последовательно на кнопку «Add» и далее на кнопку «Finish», предварительно убедившись в корректности заранее выбранной папки сохранения готовой модели легких в формате STL.

Результаты

Используя внутреннюю математическую функцию «Log», встроенную в ПО Mimics inPrint и Mimics Medical, а также функцию ОС «Свойства», раздел «Общие», подраздел «Размер», мы выяснили затраченное время на создание виртуальных моделей легких исследуемого больного деструктивной формой туберкулеза верхней доли левого легкого и их цифровой размер.

Для ПО Mimics inPrint это время составило (учитывался промежуток времени между началом экспорта DICOM-пакета и завершением работы службы «Prepare Print») 2 мин, размер модели – 125 мегабайт.

Для ПО Mimics Medical это время составило (учитывался промежуток времени между началом экспорта DICOM-пакета и завершением работы службы «Export») 7 мин и 17 с, размер модели – 26,1 мегабайта.

Наиболее практичным программным комплексом для виртуальных реконструкций легких оказался Mimics inPrint.

Обсуждение

Следует обратить внимание читателя на тот факт, что реконструкция легочной ткани осуществлялась специалистом с опытом работы в аддитивном производстве. Пользователю, не обладающему достаточным уровнем компетенций в данной сфере, по мнению авторов, потребуются затратить больше времени для воспроизводства виртуальных моделей легочной ткани.

Полученные результаты, а именно меньшие временные затраты в ПО Mimics inPrint по сравнению с ПО Mimics Medical, следует интерпретировать следующим образом. Mimics Medical позиционируется компанией-разработчиком как инженерно-прикладное ПО, ориентированное на планирование и реализацию передовых исследований и разработок, связанных с виртуальным проектированием сложной анатомии человека. Для развертывания, отладки и работы с ПО Mimics Medical может потребоваться участие инженера-программиста. Простому доктору будет сложно сориентироваться в массивности интерфейса и более запутанной методологии виртуальной реконструкции ПО Mimics Medical. ПО Mimics inPrint, с точки зрения производителя, максимально адаптировано для рутинной деятельности медицинского персонала, что позволяет в сжатые сроки осуществить его настройку и ввод в эксплуатацию фактически без участия технического эксперта. Поэтому процедуру формирования виртуальных моделей легких или иных структур, где не требуется выполнение сложных математических расчетов, лучше осуществлять в программном комплексе Mimics inPrint. Дополнительно в пользу ПО Mimics inPrint важно вспомнить ранее указанные системные требования. Большинство учреждений здравоохранения, особенно бюджетных, не обладает достаточным материально-техническим уровнем развития, который позволил бы им организовать запуск ПО Mimics Medical на компьютерах врачей, расположенных в ординаторских. По опыту работы авторов, даже при наличии достаточных вычислительных мощностей, которыми располагает клиническая база, препятствием для инсталляции любого из рассмотренных комплексов (не учитывая

вопросы лицензирования) может явиться постепенное внедрение (по государственному контракту) во многие поликлиники и стационары ОС, основанных на ядре Linux, например «АЛБТ 8 СП».

Размер (в мегабайтах) полученных виртуальных моделей легких в формате STL после применения функции ОС «Свойства» (раздел «Общие», подраздел «Размер») оказался так же различен, как и время формирования виртуальных моделей.

Созданная виртуальная модель легких после ее экспорта в формат STL в ПО Mimics inPrint обладала размером 125 мегабайт, а в ПО Mimics Medical – 26,1 мегабайта. Эта разница объясняется применением функции «Solid Part» в программном комплексе Mimics inPrint, в отличие от Mimics Medical, где она не использовалась. Функция «Solid Part», как уже сказано ранее, подразумевает под собой заполнение модели, т.е. программное удаление внутренних пустот. Эта функция практически не влияет на завуалирование полостей деструкций при изучаемой патологии, а лишь способствует упрочнению будущей тактильной модели легких при ее производстве на 3D-принтере, т.е. модель в ПО Mimics Medical реконструировалась по принципу «Hollow Part» – без программного удаления внутренних пустот, что способствовало меньшему итоговому размеру на накопителе компьютера. В случае, если пользователь или исследовательская группа решат распечатать на 3D-принтере готовые виртуальные модели легких, при использовании функции «Solid Part» (ПО Mimics inPrint) достоверно увеличится расход полимерного филламента.

При всех указанных достоинствах программных комплексов бельгийской компании Materialise их главный минус – ценовая политика компании и доступность на российском рынке. Компания Materialise не имеет в РФ собственных офисов. Продажей лицензий занимаются дилеры, которые предлагают запросить цену, но публично ее не указывают. Они, в свою очередь, сотрудничают с компанией-разработчиком – поставщиком лицензий. Поэтому при покупке лицензии выгоднее обращаться напрямую к производителю, минуя посредников. Из личного опыта авторов: при попытке наладить контакт с представителями компании Materialise в 2020 г. с помощью формы обратной связи, представленной на их интернет-сайте, ответа не последовало. Авторы писали на русском и английском языках дважды. Адрес электронной почты для получения ответа представителями компании Materialise, который указан в форме обратной связи, располагался в российском домене с расширением «.RU». Однако после того, как написали цифровое письмо на адрес электронной почты бельгийского офиса компании на немецком языке с электронной почты, находившейся в домене с расширением «.NET», на связь вышел консультант данной организации. На вопрос о возможности приобретения ПО или предоставления бесплатного пробного периода консультант заявил, что компания Materialise не может создать пробную лицензию без потенциального использования их ПО в будущем, а также без его покупки. Продажа лицензии может быть осуществлена исключительно учреждениям, а не частным лицам. Цена лицензии не оглашалась. Лицензия для проведения этого исследования на ПО Mimics inPrint и Mimics Medical предоставлена авторам на безвозмездной основе фирмой ООО «Нижновпринт». В связи со сложившейся геополитической ситуацией, политикой санкций и отсутствием конкретных особенностей поведения со стороны компании-разработчика говорить о возможности дальнейшего продления лицензии затруднительно.

Безусловно, изученные программы не являются альтернативными для обработки данных КТИ ОГК при наличии потребности в виртуализации. На рынке представлено множество неплохих аналогов, и исследователь вправе самостоятельно выбирать, опираясь на свою прак-

тическую подготовку и материально-технические возможности своего учреждения. В качестве примера рассмотрим ПО InVesalius и Vesalius3D.

ПО InVesalius (разработчик Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer, Бразилия) распространяется в сети Интернет на основе стандартной общественной лицензии (GNU GPLv2), т.е. бесплатно. В данном аспекте InVesalius обладает весомым преимуществом перед ПО Mimics inPrint и ПО Mimics Medical. Однако ПО InVesalius имеет архаичный интерфейс и менее гибкие настройки, чем у конкурента в лице компании Materialise. В то же время InVesalius неплохо справляется с виртуализацией многих органов и тканей, хотя и делает это не так точно, как, например, Mimics Medical (после завершения процедуры виртуализации может сохраниться большое количество артефактов). Следует отметить, что разработчик ПО InVesalius преследовал главную цель – создать продукт, который позволит клиникам Бразилии оптимизировать процедуры социальной интеграции граждан с тяжелыми деформациями лица. По этой причине «вотчина» ПО InVesalius – это ткани с высокой рентгенологической плотностью, с легочной тканью ПО InVesalius работает неудовлетворительно.

ПО Vesalius3D (разработчик PS-Medtech, Нидерланды) больше похоже на ПО от компании Materialise. Vesalius3D, в отличие от InVesalius, распространяется на платной основе. Производителем предусмотрена возможность использования пробного периода для оценки всех функций ПО Vesalius3D. Ранее компания-разработчик активно распространяла студенческие лицензии по цене не более 6 евро в месяц, когда аналогичная коммерческая лицензия для физических лиц предлагалась по цене от 65 евро в месяц. В настоящее время разработчик ПО Vesalius3D отказался от подобного рода лицензий (вероятно, исходя из социально-экономических соображений). ПО Vesalius3D позиционируется на рынке как высокоточный инструмент, способный обеспечить пользователю возможность виртуальной навигации и трехмерной визуализации. Из личного опыта авторов, ПО Vesalius3D неплохо справлялось с цифровой обработкой легочной ткани, но адекватно сформировать модель для печати на 3D-принтере без использования сторонних программ не удавалось. К основным преимуществам ПО Vesalius3D следует отнести великолепную возможность осуществления виртуальной эндоскопии и работа в паре со специальной станцией для создания дополненного пространства (стереовизуализации).

Заключение

Научный прогресс не стоит на месте. Это утверждение применимо не только для технических отраслей наук, но и для медицины. В арсенале фтизиатрии появились за последние десятилетия весьма значимые технологии диагностики и лечения туберкулеза. Следует иметь в виду, что виртуальная реконструкция анатомических объектов, как и ее ближайший аналог – материальная реконструкция, не являются для науки чем-то новым и неизученным. Однако широкого распространения и внедрения этих методик в отечественную пульмонологическую и фтизиатрическую практику пока не наблюдается.

Виртуальная реконструкция легких призвана, по мнению авторов, помочь практикующим специалистам лучше понять не только своего пациента, но и его болезнь. Виртуальная реконструкция позволяет неинвазивным способом детально изучить синтопию органов и тканей, оценить масштабность патологических изменений, увидеть расположение полостей распада, отработать пути планируемого малоинвазивного или хирургического вмешательства и т.д. Изученные программные комплексы справились с поставленной перед ними целью демонстрации их возможности и оценки трудозатрат на проведение виртуализации. На-

более понятным и перспективным программно-прикладным комплексом для использования в повседневной клинической практике оказался Mimics inPrint 2.0.0.159.

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. А.Г. Наумов – концепция и дизайн исследования, написание текста; А.С. Шпрыков – редактирование текста; Д.А. Сутягина, Е.С. Гринин – сбор и обработка материала.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.G. Naumov – concept and design of the study, writing the text; A.S. Shprykov – text editing; D.A. Sutyagina, E.S. Grinin – collection and processing of the material.

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

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

Источник финансирования. Работа выполнена за счет средств ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России в рамках подготовки диссертационного исследования. Лицензия на программное обеспечение предоставлена авторскому коллективу на безвозмездной основе компанией ООО «Нижновпринт».

Funding source. The work was carried out at the expense of the Privolzhsky Research Medical University as part of the preparation of a thesis research. The software license was granted to the team of authors free of charge by Nizhnovprint LLC.

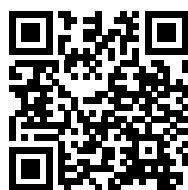
Литература/References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6-12 [Vasil'eva IA, Testov VV, Sterlikov SA The epidemiological situation of tuberculosis during the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022;100(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Ширипей В.Н. Персонализированная медицина – это медицина будущего. В: Экосистемы Центральной Азии: исследование, сохранение, рациональное использование: материалы XV Убсунурского международного симпозиума, Кызыл, 05–08 июля 2020 г. Красноярск, 2020; с. 430-2 [Shiiripey VN. Personifitsirovannaya meditsina eto meditsina budushchego. In: *Ekosistemy Tsentral'noi Azii: issledovanie, sokhranenie, ratsional'noe ispol'zovanie* : Materialy XV Ubsunurskogo mezhdunarodnogo simpoziuma, Kyzyl, 05–08 iyulia 2020 g. Krasnoyarsk, 2020; p. 430-2 (in Russian)].
3. Белялов Ф.И. Есть ли будущее у персонализированной медицины? *Клиническая медицина*. 2014;92(9):73-4 [Belyalov FI. Is there a future for personalized medicine? *Klinicheskaya meditsina*. 2014;92(9):73-4 (in Russian)].
4. Бердникова Е.Ф. Инновационное развитие здравоохранения. *Вестник Казанского технологического университета*. 2012;15(11):300-5 [Berdnikova EF. Innovative healthcare development. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*. 2012;15(11):300-5 (in Russian)].
5. Боркова Е.А., Наполова Е.А., Орлов Е.Р. Проблемы развития и внедрения инноваций в здравоохранении в России. *Креативная экономика*. 2019;13(7):1495-502 [Borkova EA, Napolova EA, Orlov ER. Problems of development and implementation of innovations in healthcare in Russia. *Kreativnaya ekonomika*. 2019;13(7):1495-502 (in Russian)]. DOI:10.18334/ce.13.7.40833
6. Васильева И.А., Стерликов С.А., Паролина Л.Е., и др. Проблемы кадрового обеспечения противотуберкулезной службы врачами-фтизиатрами. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):7-14 [Vasil'eva IA, Sterlikov SA, Parolina LE, et al. Problems of staffing the anti-tuberculosis service by phthisiatricians. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2022;100(6):7-14 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-6-7-14
7. Ерохин В.В. The achievements and the way of innovative development of Phthisiology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(11):4-8 [Erokhin VV The achievements and the

- way of innovative development of Phthisiology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;67(11):4-8 (in Russian). DOI:10.15690/vramn.v67i11.464
8. Леонов С.В. Использование метода компьютерной томографии при судебно-медицинской идентификации личности. *Судебная медицина*. 2020;6(4):41-5 [Leonov SV. The use of the method of computed tomography in forensic identification of a person. *Sudebnaya meditsina*. 2020;6(4):41-5 (in Russian)]. DOI:10.19048/fm339
 9. Филатова Е.А., Скорняков С.Н., Медвинский И.Д., и др. Применение технологии 3D-моделирования органов грудной клетки для повышения эффективности диагностических вмешательств во фтизиопульмонологии. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(10):45-52 [Filatova EA, Skorniyakov SN, Medvinsky ID, et al. The use of 3D modeling technology of the chest organs to improve the efficiency of diagnostic interventions in phthisiopulmonology. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2019;97(10):45-52 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-10-45-52
 10. Бородулина Е.А., Колсанов А.В., Рогожкин П.В., Манукян А.А. Применение 3D-моделирования для определения параметров хирургического вмешательства при туберкулезе легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(6):47-51 [Borodulina EA, Kolsanov AV, Rogozhkin PV, Manukyan AA. Application of 3D modeling to determine the parameters of surgical intervention in pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2020;98(6):47-51 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-6-47-51
 11. Умаров Н.А., Нурмеев Н.Н., Нурмеев И.Н., и др. Теоретические и практические аспекты использования 3D-печатной и серийной ортопедической стельки у пациентов с симптоматическим плоскостопием. *Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье*. 2019;5(41):97-101 [Umarov NA, Nurmeev NN, Nurmeev IN, et al. Theoretical and practical aspects of using 3D-printed and serial orthopedic insoles in patients with symptomatic flat feet. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ": rehabilitatsiya, vrach i zdorovie*. 2019;5(41):97-101 (in Russian)].
 12. Донник А.М., Иванов Д.В., Коссович Л.Ю., и др. Создание трехмерных твердотельных моделей позвоночника с транспедикулярной фиксацией с использованием специализированного программного обеспечения. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Математика. Механика. Информатика*. 2019;19(4):424-38 [Donnik AM, Ivanov DV, Kossovich LYU, et al. Creation of 3D solid models of the spine with transpedicular fixation using specialized software. *Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriia. Seriya: Matematika. Mekhanika. Informatika*. 2019;19(4):424-38 (in Russian)]. DOI:10.18500/1816-9791-2019-19-4-424-38
 13. Филиппов А.А., Успенский В.Е., Грубенко Г.А., и др. Оценка структурных и функциональных особенностей реимплантированного аортального клапана через 18 месяцев после операции David I с использованием методики высокоточного моделирования структур корня аорты. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(3):78-88 [Filippov AA, Uspenskiy VE, Grubenko GA, et al. Evaluation of the structural and functional features of the reimplanted aortic valve 18 months after the David I operation using the technique of high-precision modeling of the structures of the aortic root. *Rossiyskii zhurnal personalizirovannoi meditsiny*. 2022;2(3):78-88 (in Russian)]. DOI:10.18705/2782-3806-2022-2-3-78-88
 14. Рагимов Ч.Р., Фарзалиев И.М., Ахмедов С.Г., Рагимли М.Ч. Реконструкция травматических повреждений нижней стенки орбиты с применением метода виртуального биомоделирования. *OFTALMOLOGIYA*. 2018;1(26):121-7 [Ragimov ChR, Farzaliev IM, Akhmedov SG, Ragimli MCh. Reconstruction of traumatic injuries of the lower wall of the orbit using the method of virtual biomodeling. *OFTALMOLOGIYA*. 2018;1(26):121-7 (in Russian)].
 15. Wang J, Huang Z, Wang F, et al. Materialise's interactive medical image control system (MIMICS) is feasible for volumetric measurement of urinary calculus. *Urolithiasis*. 2020;48(5):443-6. DOI:10.1007/s00240-019-01158-6
 16. Kronig SAJ, Kronig ODM, Zurek M, Van Adrichem LNA. Orbital volume, ophthalmic sequelae and severity in unilateral coronal synostosis. *Childs Nerv Syst*. 2021;37(5):1687-94. DOI:10.1007/s00381-021-05065-3
 17. Huang X, Fan N, Wang HJ, et al. Application of 3D printed model for planning the endoscopic endonasal transphenoidal surgery. *Sci Rep*. 2021;11(1):5333. DOI:10.1038/s41598-021-84779-5
 18. Li J, Zhang H, Yin P, et al. A New Measurement Technique of the Characteristics of Nutrient Artery Canals in Tibias Using Materialise's Interactive Medical Image Control System Software. *Biomed Res Int*. 2015;2015:171672. DOI:10.1155/2015/171672
 19. Chen T, Que YT, Zhang YH, et al. Using Materialise's interactive medical image control system to reconstruct a model of a patient with rectal cancer and situs inversus totalis: A case report. *World J Clin Cases*. 2020;8(4):806-14. DOI:10.12998/wjcc.v8.i4.806
 20. Копотилова В.Г., Пирус А.В., Крылова А.И. Сравнительный анализ методов создания трехмерной модели из снимков МРТ. В: Наука, техника, промышленное производство: история, современное состояние, перспективы: Материалы региональной научно-практической конференции студентов и аспирантов, Владивосток, 13–28 декабря 2021 года. Владивосток, 2022; с. 35-9 [Kopotilova VG, Pirus AV, Krylova AI. Comparative analysis of methods for creating a three-dimensional model from MRI images. In: *Nauka, tekhnika, promyshlennoe proizvodstvo: istoriia, sovremennoe sostoianie, perspektivy: Materialy regional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i aspirantov, Vladivostok, 13–28 dekabrya 2021 goda. Vladivostok, 2022; p. 35-9 (in Russian)]*.
 21. Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Опыт использования аддитивных технологий на примере трехмерной реконструкции легких в клинической практике противотуберкулезного диспансера. *Пульмонология*. 2022;32(1):109-17 [Naumov AG, Shprykov AS, Kryukov ER. Experience in the use of additive technologies on the example of three-dimensional reconstruction of the lungs in the clinical practice of an anti-tuberculosis dispensary. *Pul'monologiya*. 2022;32(1):109-17 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-1-109-117
 22. Materialise Mimics inPrint. System Requirements. Minimum System Requirements. Available at: <https://www.materialise.com/en/medical/software/materialise-mimics-inprint/system-requirements>. Accessed: 09.09.2022.
 23. Materialise Mimics. System Requirements. Minimum System Requirements. Available at: <https://www.materialise.com/en/medical/mimics-innovation-suite/mimics/system-requirements>. Accessed: 09.09.2022.

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCOR.RU

Опыт применения препарата Атериксен® в клинической практике. Результаты наблюдательной программы «СУПРА»

И.Ц. Кулагина¹, М.И. Багаева^{✉2}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. В 2022 г. на фармацевтическом рынке появился новый лекарственный препарат – Атериксен® (XC221GI). На этапе доклинических исследований установлено, что основное – противовоспалительное – действие препарата реализуется за счет влияния на выработку провоспалительных цитокинов интерлейкина-6, интерлейкина-8 и хемокинов IP-10 (CXCL10), MIG (CXCL9). Результаты двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали высокую эффективность препарата в терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) разной степени тяжести.

Цель. Изучение опыта практического использования препарата Атериксен® среди врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Материалы и методы. В наблюдательную программу включены пациенты в возрасте 18–60 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование состояло из 2 периодов: период скрининга и период приема препарата. Все пациенты на фоне стандартной терапии, указанной во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, получали препарат Атериксен® (таблетки, 100 мг) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней. Эффективность оценивали по средней продолжительности заболевания и степени удовлетворенности лечением врачей и пациентов по пятибалльной шкале Ликерта.

Результаты. Средняя продолжительность заболевания не превышала 9,5 дня, что свидетельствует о способности препарата Атериксен® предотвращать переход заболевания в среднетяжелую и тяжелую форму. Степень удовлетворенности лечением врачей и пациентов по пятибалльной шкале Ликерта в подавляющем большинстве случаев соответствовала максимально высокой оценке. Также за время проведения исследования не зарегистрированы нежелательные явления и у всех пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: COVID-19, упреждающая противовоспалительная терапия, Атериксен®, XC221GI, клиническая практика

Для цитирования: Кулагина И.Ц., Багаева М.И. Опыт применения препарата Атериксен® в клинической практике. Результаты наблюдательной программы «СУПРА». Consilium Medicum. 2023;25(9):573–576. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202401

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Experience in using Aterixen® in clinical practice. Results of the "SUPRA" observation program

Irina Ts. Kulagina¹, Madina I. Bagaeva^{✉2}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company, Moscow, Russia

Abstract

Background. The new medical product Aterixen® (XC221GI) has appeared on the pharmaceutical market in 2022. It was revealed, at preclinical stage, that the main anti-inflammatory drug's effect was assured by its effect on production of anti-inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and chemokines IP-10 (CXCL10), MIG (CXCL9). The results of double-blind randomized placebo-controlled studies have shown high efficacy of the drug in the management of patients with new coronavirus infection (COVID-19) of different severity.

Aim. To evaluate experience of Atherixen® practical use among physicians and general practitioners.

Materials and methods. The observational program included patients aged from 18 to 60 years with confirmed diagnosis of mild COVID-19. All patients have signed voluntary informed consent to participate in the study. The study consisted of 2 periods: screening period and drug administration period. All patients received Aterixen® (100 mg tablets), 1 tablet 2 times per day for 14 days within the standard therapy outlined in the Temporary methodological recommendations on prevention, diagnosis, and treatment of COVID-19. Efficacy was assessed by mean disease duration and physician and patient treatment satisfaction via five-point Likert scale.

Results. The average disease duration did not exceed 9.5 days. It indicates the ability of Aterixen® to prevent the transition of the disease to moderate and severe forms. The degree of physician and patient treatment satisfaction via five-point Likert scale in the vast majority of cases corresponded to the highest grades. Moreover, no adverse events were reported during the study and all patients had high tolerability.

Keywords: COVID-19, preventive anti-inflammatory therapy, Aterixen®, XC221GI, clinical practice

For citation: Kulagina ITs, Bagaeva MI. Experience in using Aterixen® in clinical practice. Results of the "SUPRA" observation program. Consilium Medicum. 2023;25(9):573–576. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202401

Информация об авторах / Information about the authors

Кулагина Ирина Цаликовна – канд. мед. наук, врач высшей категории, зав. отд-нием пульмонологии ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

✉ Багаева Мадина Ибрагимовна – мед. советник АО «Валента Фарм». E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Irina Ts. Kulagina – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital

✉ Madina I. Bagaeva – Medical Advisor, JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company. E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Введение

В 2022 г. на фармацевтическом рынке появился новый лекарственный препарат, предназначенный для лечения коронавирусной инфекции (COVID-19) – Атериксен® (1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион, АО «Валента Фарм», Россия).

Эффективность и безопасность препарата продемонстрированы в ряде доклинических и клинических исследований [1]. В частности, установлено, что основное – противовоспалительное – фармакологическое действие препарата реализуется за счет влияния на выработку провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, 8 и хемокинов IP-10 (CXCL10), MIG (CXCL9), которые являются ведущими медиаторами острой фазы воспаления, лихорадки и цитокинового шторма [2].

В этой связи большой интерес представляют результаты исследования препарата Атериксен® в отношении SARS-CoV-2-инфекции, сопровождающейся повышенной продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов (ИЛ-1 β , 6, 8, 10, интерферон γ , фактор некроза опухоли α , интерферон- γ -индуцируемый белок 10 (IP-10) и др.) [3–5].

Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата Атериксен® у пациентов с COVID-19 легкой формы (идентификатор clinicaltrials.gov NCT04940182) установлено, что Атериксен® статистически значимо уменьшал вероятность перехода заболевания к среднетяжелому и тяжелому течению, на сутки сокращал время до клинического улучшения, а также почти на 80% снижал число случаев развития пневмонии и госпитализаций у амбулаторных пациентов с COVID-19 [6].

В другом клиническом исследовании у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19 (идентификатор CT.gov NCT04487574) клиническое улучшение к 10-му дню наблюдения отмечалось у большей доли пациентов группы Атериксен® по сравнению с группой плацебо (77,8 и 59,6% соответственно), и разница являлась статистически значимой. Также у пациентов из группы Атериксен® на сутки быстрее достигалось значение SpO₂ $\geq$ 95%. При этом различий по профилю безопасности между группами не выявлено [7].

Целью программы являлось изучение опыта практического использования препарата Атериксен® среди врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Материалы и методы

Наблюдательная программа проведена в период с 19.11.2022 по 15.03.2023 на территории 15 городов Российской Федерации. Работа выполнена с учетом рекомендаций руководства «Исследования реальной клинической практики» [8] и одобрена Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (Москва, протокол №18, заседание от 11.11.2022).

Включены пациенты в возрасте 18–60 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19 легкого течения и необходимостью выдачи листа временной нетрудоспособности. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями невключения являлись причины медицинского и немедицинского характера, которые, по мнению врача, могут препятствовать участию пациента в исследовании, а также неуверенность исследователя в желании или способности субъекта соблюдать требования протокола.

Исследование состояло из 2 периодов (рис. 1): период скрининга и период приема препарата.

Всем пациентам на фоне стандартной терапии, указанной во Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, назначен препарат Атериксен® (таблетки, 100 мг) по 1 таблетке 2 раза в день в течение 14 дней. Допускалось также использова-

Рис. 1. Схема дизайна исследования.

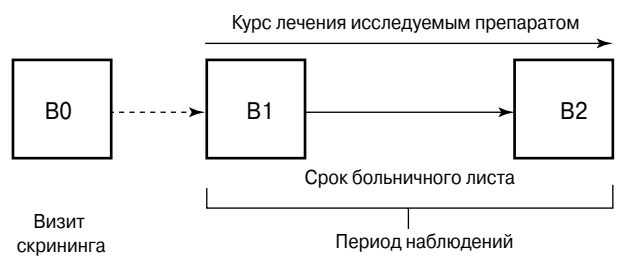


Таблица 1. Сопутствующие заболевания

Диагноз	Число пациентов	Доля пациентов, %
Гипертоническая болезнь	12	50,0
Гипертоническая болезнь II стадии	3	12,5
ОРВИ средней степени тяжести	2	8,3
Хронический гастродуоденит	2	8,3
Дорсопатия ШОП	1	4,2
Железодефицитная анемия	1	4,2
Остеохондроз ШОП	1	4,2
Сахарный диабет 2-го типа	1	4,2
Хронический калькулезный холецистит	1	4,2
Всего	24	100

Примечание. ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ШОП – шейный отдел позвоночника.

ние лекарственных средств, которые пациент принимал до включения в исследование, в стабильной дозе.

Эффективность оценивали по средней продолжительности заболевания и степени удовлетворенности пациентов и врачей лечением по пятибалльной шкале Ликерта.

Оценка безопасности препарата осуществлялась в рамках рутинной практики врача. Информирование регуляторных органов о побочных действиях, нежелательных явлениях (НЯ), серьезных НЯ, непредвиденных нежелательных реакциях, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека, зарегистрированных у пациентов, включенных в исследование, осуществлялось врачом согласно требованиям законодательства РФ, предъявляемым к субъектам обращения лекарственных средств, на момент включения каждого пациента.

Для статистического анализа использовали методы описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование были включены 115 пациентов, завершить исследование полностью к запланированной дате успели 106, из них 46 (43,4%) мужчин и 60 (56,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил 42,7 года. Основным сопутствующим заболеванием в популяции являлась гипертоническая болезнь (табл. 1).

По результатам оценки эффективности установлено, что средняя продолжительность заболевания к моменту закрытия листа временной нетрудоспособности составляла 9,5 дня, что позволяет сделать вывод о рациональности включения препарата Атериксен® в состав схем комплексной терапии COVID-19 и способности препарата предотвращать переход заболевания в среднетяжелую и тяжелую формы. Эффективность препарата, показанная в рамках реальной клинической практики, полностью согласуется с данными, полученными в ранее проведенном клиническом исследовании у пациентов с COVID-19 легкой формы, где установлено, что терапия препаратом Атериксен® стати-

стически значимо ($p=0,0082$) уменьшала вероятность перехода COVID-19 к среднетяжелому и тяжелому течению.

Также в наблюдательной программе установлено, что прием препарата Атериксен® в максимально короткие сроки от начала заболевания (не позднее 36 ч) способствовал более быстрому его разрешению.

Степень удовлетворенности лечением врачей по пятибалльной шкале Ликерта [9] в подавляющем большинстве случаев соответствовала максимально высокой оценке и расценивалась как «полностью удовлетворены» (50,9%) и «удовлетворены» (45,3%). Полученные данные соответствуют степени удовлетворенности лечением пациентов (полностью удовлетворены – 47,2%, удовлетворены – 45,3%).

Анализ сопутствующей терапии продемонстрировал, что наиболее часто применяли различные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, а также препараты для симптоматического лечения, в частности: умифеновир – 14,2%, парацетамол – 13,1%, интерферон α 2b – 12,6%, ксилонметазолин – 9,3%. При этом не наблюдалось изменения клинической эффективности и развития нежелательных реакций для препаратов сопутствующей терапии.

Важно отметить, что на фоне терапии препаратом Атериксен® ни одному пациенту не потребовалось назначение антитромботических и антикоагулянтных препаратов.

Также за время проведения исследования не зарегистрированы НЯ, и у всех пациентов отмечалась хорошая переносимость препарата.

Заключение

Применение препарата Атериксен® у пациентов с легкой формой COVID-19 рационально в схемах терапии вне зависимости от коморбидного фона; предотвращает переход заболевания к среднетяжелому и тяжелому течению; характеризуется высокой степенью удовлетворенности лечением как врачами, так и пациентами; хорошо сочетается с препаратами выбора стандартной терапии заболевания; имеет благоприятный профиль безопасности.

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.

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.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании АО «Валента Фарм» (Россия). При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported funded by JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company (Russia). During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за помощь в проведении наблюдательной программы компании Enrollme – сервису клинических и наблюдательных исследований.

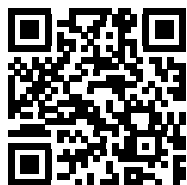
Acknowledgments. The authors would like to thank Enrollme, a clinical and observational research service, for assistance with the observational program.

Литература/References

1. Globenko AA, Kuzin GV, Rydlovskaya AV, et al. Curtailing virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions. *Front Pharmacol.* 2023;14:1087850. DOI:10.3389/fphar.2023.1087850
2. Стукова М.А., Рыдловская А.В., Проскурина О.В., и др. Фармакодинамическая активность нового соединения XC221GI в in vitro и in vivo моделях вирусного воспаления респираторного тракта. *MIR J.* 2022;9(1):56-70 [Stukova MA, Rydlovskaya AV, Proskurina OV, et al. In vitro and in vivo pharmacodynamic activity of the new compound XC221GI in models of the viral inflammation of the respiratory tract. *MIR J.* 2022;9(1):56-70 (in Russian)] DOI:10.18527/2500-2236-2022-9-1-56-70
3. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 17 (14.12.2022 г.). М., 2022 [Guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)", version 17. Moscow, 2022 (in Russian)].
4. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. DOI:10.1111/jth.14768
5. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Гри Ж.-К., и др. Патогенетическое и прогностическое значение воспаления и нарушений в оси ADAMTS13/vWF у больных тяжелой формой COVID-19. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16(3):228-43 [Bitsadze VO, Khizroeva JK, Gris J, et al. Pathogenetic and prognostic significance of inflammation and altered ADAMTS-13/ vWF axis in patients with severe COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(3):228-43 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.327
6. Калюжин О.В., Баранова А., Багаева М.И. Стратегия управления вирус-индуцированным воспалением при COVID-19. Результаты многоцентрового адаптивного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у амбулаторных пациентов. *Инфекционные болезни.* 2023;21(1):26-34 [Kalyuzhin OV, Baranova A, Bagaeva MI. Management strategy for virus-induced inflammation in COVID-19. Results of a multicenter, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Infectious Diseases.* 2023;21(1):26-34 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2023-1-26-34
7. Горелов А.В., Калюжин О.В., Багаева М.И. Новые возможности предупреждения противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022;94(7):872-5 [Gorelov AV, Kalyuzhin OV, Bagaeva MI. New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(7):872-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.07.201729
8. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., и др. Исследования реальной клинической практики. М.: ОКИ: Буки Веди, 2020 [Kolbin AS, Belousov DYu, Zyryanov SK, et al. Issledovaniia real'noi klinicheskoi praktiki. Moscow: OKI, Buki Vedi, 2020 (in Russian)].
9. Татарова Г.Г. Методология анализа данных в социологии (введение). Учебник для вузов. М.: NOTA BENE, 1999 [Tatarova GG. Metodologiya analiza dannykh v sotsiologii (vvedeniye). Uchebnik dlia vuzov. Moscow: NOTA BENE, 1999 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCOR.RU

Терапия моноклональными антителами COVID-19 во время беременности

Д.И. Абдулганиева^{✉1,2}, Е.В. Дьякова², Э.В. Иванова², Н.Г. Шамсутдинова¹, А.Р. Янгуразова¹,
Н.А. Нигматуллина², И.Ф. Фаткуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Аннотация

Цель. Беременность ухудшает течение COVID-19 и включена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США в список факторов высокого риска осложненного течения COVID-19. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции у части беременных пациенток создало предпосылки для поиска методов лечения, способных снизить вероятность неблагоприятных исходов. Одним из таких вариантов терапии является лечение вируснейтрализующими антителами – моноклональными антителами (МКА). Опыт применения МКА для лечения беременных женщин весьма ограничен, но в 2021 г. беременность признана фактором высокого риска течения новой коронавирусной инфекции, предоставив возможность использования данной группы препаратов беременными женщинами. Мы описали опыт терапии МКА COVID-19 во время беременности в Республике Татарстан.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 18 историй болезни беременных пациенток с легким и среднетяжелым течением подтвержденной коронавирусной инфекции, получавших лечение МКА (касивимаб/имдеви́мab) в период с марта 2022 по июнь 2022 г. на базе Перинатального центра ГАУЗ РКБ (г. Казань, Республика Татарстан).

Результаты. Введение касивимаба/имдеви́мab все пациентки перенесли удовлетворительно, неблагоприятных лекарственных реакций не выявлено. Субъективное улучшение состояния наблюдалось на 3-й день лечения МКА. Родоразрешение через естественные родовые пути в срок произведено у 11 женщин, путем кесарева сечения в срок – у 5 пациенток. Собран катамнез детей, родившихся у 18 пациенток, перенесших COVID-19. Возраст детей на момент сбора информации составил от 10 мес до 1 года 1 мес. На сегодня все дети здоровы, развиваются соответственно возрасту.

Заключение. У всех беременных пациенток с новой коронавирусной инфекцией с легким и среднетяжелым течением назначение касивимаба/имдеви́мab являлось эффективным методом лечения. Прослежен катамнез детей, родившихся от 18 пациенток: их состояние удовлетворительное, развитие соответствует возрасту.

Ключевые слова: COVID-19, моноклональные антитела, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, беременность

Для цитирования: Абдулганиева Д.И., Дьякова Е.В., Иванова Э.В., Шамсутдинова Н.Г., Янгуразова А.Р., Нигматуллина Н.А., Фаткуллин И.Ф. Терапия моноклональными антителами COVID-19 во время беременности. Consilium Medicum. 2023;25(9):577–580. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202395

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Monoclonal antibody therapy for COVID-19 during pregnancy

Diana I. Abdulganieva^{✉1,2}, Ekaterina V. Dyakova², Era V. Ivanova², Nailya G. Shamsutdinova¹, Asiya R. Yangurazova¹,
Nigina A. Nigmatullina², Ildar F. Fatkullin¹

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Abstract

Aim. Pregnancy worsens COVID-19 and has been listed by the US Food and Drug Administration as a high risk factor for complicating COVID-19. The severe course of a new coronavirus infection in some pregnant patients has created the prerequisites for the search for treatment methods that can reduce the likelihood of adverse outcomes. One of these therapy options is treatment with virus-neutralizing antibodies – monoclonal antibodies. Experience with the use of monoclonal antibodies for the treatment of pregnant women is very limited, but in 2021 pregnancy was recognized as a high risk factor for the course of a new coronavirus infection, making it possible to use this group of drugs.

Materials and methods. We described the experience of COVID-19 monoclonal antibody therapy during pregnancy in the Republic of Tatarstan. A retrospective analysis of 18 case histories of pregnant patients with mild and moderate course of confirmed coronavirus infection, treated with monoclonal antibodies (casirivimab/imdevimab) from March 2022 to June 2022, was carried out on the basis of the Perinatal Center of the Republican Clinical Hospital, Kazan, Republic of Tatarstan.

Results. All patients tolerated the administration of casirivimab/imdevimab satisfactorily; no adverse drug reactions were identified. Subjective improvement was observed on the 3rd day of MCA treatment. Delivery through the natural birth canal was carried out on time in 11 women; by caesarean section on time – in 5 patients. A follow-up study of children born to 18 patients who had COVID-19 was collected. The age of the children at the time of information collection ranged from 10 months – 1 year 1 month. Currently, all children are healthy and developing according to their age.

Conclusion. In all pregnant patients with a new coronavirus infection with mild to moderate course, the administration of casirivimab/imdevimab was an effective method of treating the new coronavirus infection. The follow-up of children born from 18 patients was followed: the children's condition was satisfactory, their development corresponded to their age.

Keywords: COVID-19, monoclonal antibodies, SARS-CoV-2, coronavirus infection, pregnancy

For citation: Abdulganieva DI, Dyakova EV, Ivanova EV, Shamsutdinova NG, Yangurazova AR, Nigmatullina NA, Fatkullin IF. Monoclonal antibody therapy for COVID-19 during pregnancy. Consilium Medicum. 2023;25(9):577–580. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202395

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Абдулганиева Диана Ильдаровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», шеф терапевтической клиники ГАУЗ РКБ, гл. внештатный терапевт Минздрава Республики Татарстан. E-mail: diana_s@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7069-2725

Дьякова Екатерина Валерьевна – врач-пульмонолог, зав. пульмонологическим отд-нием ГАУЗ РКБ. E-mail: vrkaty.dyakowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1366-006X

✉ **Diana I. Abdulganieva** – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University, Republican Clinical Hospital. E-mail: diana_s@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7069-2725

Ekaterina V. Dyakova – Pulmonologist, Republican Clinical Hospital. E-mail: vrkaty.dyakowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1366-006X

Вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) – новый штамм коронавирусов, индуцирующий опасное инфекционное заболевание – новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) – НКИ [1]. В конце 2019 г. в КНР произошла вспышка НКИ с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease 2019) [2].

Выделяют группы риска тяжелого течения данного заболевания, к ним относятся: лица старше 65 лет, пациенты с сопутствующими заболеваниями: сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, хроническая обструктивная болезнь легких, первичный иммунодефицит, вторичный иммунодефицит (пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфекция без приема антиретровирусной терапии), хроническая болезнь почек, цирроз печени, беременность [3]. Безусловно, среди этого списка особой группой, вызывающей опасения тяжелого течения и неблагоприятных исходов, является группа беременных женщин.

Повышение риска тяжелого течения НКИ у беременных связано с физиологическими изменениями иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной системы. Наличие сопутствующей соматической патологии (артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет) также увеличивает риск развития тяжелых форм COVID-19, которые характеризуются повышенной частотой госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии, развитием дыхательной недостаточности. Осложнением течения беременности и родов могут стать преждевременные роды, мертворождение и смерть роженицы, риски которых повышены по сравнению с рисками небеременных женщин репродуктивного возраста [3, 4].

Беременность ухудшает течение COVID-19 и включена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств в США в экстренное разрешение на применение, в список факторов высокого риска осложненного течения COVID-19. 14 мая 2021 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств в США расширило экстренное разрешение и включило беременность в перечень показаний для моноклональных антител (МКА) [5]. Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по ведению COVID-19 беременные и женщины в послеродовом периоде, имеющие хотя бы один фактор риска тяжелого течения COVID-19, относятся к приоритетным группам 1-го уровня, которым показано введение вируснейтрализующих МКА [2].

МКА – это антитела, распознающие один эпитоп на антигене, являются рекомбинантными белками от В-лимфоцитов реконвалесцентов или гуманизированных мышей после скрининга на предмет необходимой специфичности и аффинности. МКА могут использоваться в качестве метода пассивной иммунизации [6].

МКА имеют разнообразные механизмы действия: антителозависимый фагоцитоз инфицированной клетки, опсонизированного вириона, антителозависимая клеточная цитотоксичность с участием эффекторных клеток, комплемент-зависимая цитотоксичность, активация мембраноатакующего комплекса, нейтрализация при связывании МКА с вирионом, антителозависимое усиление инфекции (не наблюдалось при лечении COVID-19).

Основным антигенным эпитопом SARS-CoV и SARS-CoV-2 является S-белок, который связывается с ангиотензинпревращающим ферментом-2 на поверхности клеток дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и эндотелия и облегчает проникновение вируса. МКА против SARS-CoV-2 направлены на рецептор-связывающий участок S-белка [6].

Одним из опасений при лечении беременных является возможность влияния препарата на плод. Иммуноглобулины G1 МКА могут преодолевать плаценту, однако неизвестна концентрация препарата, достигающая плода. Учитывая, что антиспаечные антитела направлены против вируса, а не человеческих антигенов, теоретически такие МКА должны быть безопасны.

Опубликованы отдельные исследования об отсутствии побочных эффектов применения других МКА в отношении беременных. В целом для окончательного суждения о безопасности МКА требуются полноценные клинические испытания в отношении беременных пациенток [7].

Опыт применения МКА для лечения беременных женщин весьма ограничен, но в 2021 г. беременность признали фактором высокого риска течения НКИ, предоставив возможность использования данной группы препаратов [8, 9]. В настоящее время большинство препаратов из класса нейтрализующих МКА против COVID-19 не зарегистрированы в России и ввозятся по разрешению Минздрава России на временное обращение партии определенного препарата. В разное время для лечения пациентов с COVID-19 были доступны как монопептиды МКА (сотровимаб, регдивимаб), так и комбинированные средства (касиривилаб/имдевилаб, бамланвивимаб/этесевимаб) и др. [2].

Целью исследования являлось изучение применения касиривилаба/имдевилаба при беременности и анализ ее исходов.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 18 историй болезни беременных пациенток с легким и среднетяжелым течением подтвержденной коронавирусной инфекции, получавших лечение МКА (касиривилаб/имдевилаб) в период с марта 2022 по июнь 2022 г. на базе Перинатального центра ГАУЗ РКБ (г. Казань, Республика Татарстан). Все пациентки, чьи данные вошли в ретроспективный анализ, добровольно подписали форму информированного согласия на лечение и дали согласие на использование своих медицин-

Иванова Эра Викторовна – врач акушер-гинеколог Перинатального центра ГАУЗ РКБ. E-mail: Ivanova.rkb@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6907-8806

Шамсутдинова Наиля Гумеровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: ngshamsutdinova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7320-0861

Янгуразова Асия Рауфовна – ординатор каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: yaasirah8@gmail.com; ORCID: 0009-0002-1508-0931

Нигматуллина Нигина Амоновна – канд. мед. наук, рук. Перинатального центра ГАУЗ РКБ. E-mail: nigi76na@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4441-8858

Фаткуллин Ильдар Фаридович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: Krd1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9673-9077

Era V. Ivanova – Obstetrician-Gynecologist, Republican Clinical Hospital. E-mail: Ivanova.rkb@mail.ru; ORCID: 0009-0008-6907-8806

Nailya G. Shamsutdinova – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical University. E-mail: ngshamsutdinova@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7320-0861

Asiya R. Yangurazova – Resident of the Department, Kazan State Medical University. E-mail: yaasirah8@gmail.com; ORCID: 0009-0002-1508-0931

Nigina A. Nigmatullina – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Hospital. E-mail: nigi76na@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4441-8858

Ildar F. Fatkullin – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University. E-mail: Krd1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9673-9077

Таблица 1. Характеристика пациенток с подтвержденной НКИ

Характеристика	n=18
Возраст, лет	32 (±5,12)
ИМТ, кг/м ²	29,10 (±6,04)
Беременность, абс. (%)	
1-я	3 (17)
2-я	6 (33)
более 2	9 (50)
Беременность, индуцированная ЭКО, абс. (%)	1 (6)
Срок беременности, абс. (%)	
II триместр	1 (6)
III триместр	17 (94)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	
гестационная АГ	3 (17)
сахарный диабет	3 (17)
ожирение	12 (67)
Риск ВТЭО ≥ 3 баллов, абс. (%)	18 (100)
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения.	

Таблица 2. Характеристика клинических симптомов НКИ

Характеристика	n=18
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	14 (78)
Повышение температуры тела, °C	37,60 (±0,66)
Озноб, абс. (%)	5 (28)
Общая слабость, абс. (%)	16 (89)
Наличие пневмонии по данным компьютерной томографии, абс. (%)	2 (11)

Таблица 3. Исходы беременности пациенток с подтвержденной НКИ

Характеристика	n=18
Естественные роды в срок (после завершения срока гестации)	11
Родоразрешение путем кесарева сечения в срок	5
Родоразрешение путем кесарева сечения: преждевременные роды на сроке 29–30 и 35–36 нед	2

ских данных в научных целях. У всех пациенток при поступлении зарегистрированы клинические проявления COVID-19, включавшие в себя повышение температуры тела (до 37,0–38,0°C), кашель, заложенность носа. При поступлении в лечебное учреждение с помощью метода полимеразной цепной реакции проведена диагностика мазка из носо- и ротоглотки на определение РНК SARS-CoV-2 (метод амплификации нуклеиновых кислот). По показаниям проведена рентгеновская компьютерная томография, по данным которой наличие пневмонии выявлено у 2 пациенток. Исходные клинические и лабораторные характеристики пациенток представлены в табл. 1. Лечение комбинированными МКА касиривимабом/имдевимабом проводилось однократно в суммарной дозе 1200 мг (по 600 мг каждого из компонентов) в виде внутривенной инфузии в течение 30–60 мин. Назначение препарата проводилось в результате решения врачебной комиссии, которая в каждом конкретном случае приводила клиническую оценку состояния беременной с соответствующим оформлением плана ведения пациентки и обоснование назначений в истории болезни.

Результаты

Все пациентки, госпитализированные в стационар, имели легкое или среднетяжелое течение COVID-19. Симптомы НКИ представлены в табл. 2. У 14 пациенток имелась сопутствующая патология: артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, ожирение; 2 пациентки из 14 имели сочетание гестационного сахарного диабета и ожирения.

Введение касиривимаба/имдевимаба все пациентки перенесли удовлетворительно, неблагоприятных лекарственных реакций не выявлено. Субъективное улучшение состояния наблюдалось на 3-й день лечения МКА. Отрицательный результат мазка из носо- и ротоглотки на определение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции выявлен в среднем на 8-й день госпитализации. По данным лабораторных методов диагностики отмечалось снижение уровня С-реактивного белка (нормализация – у 4), лейкоцитов, D-димера после введения МКА у всех пациенток. Ни у одной пациентки не отмечено показаний для проведения кислородной поддержки. Продолжительность госпитализации составила 8,5 (±3,67) дня.

Родоразрешение через естественные родовые пути в срок произведено у 11 женщин, путем кесарева сечения в срок – у 5 пациенток (табл. 3). У 2 пациенток зафиксированы преждевременные роды: на сроке 35–36 нед в связи с гипоксией плода и на сроке 29–30 нед в связи с развитием тяжелой преэклампсии. Родоразрешение у них производилось путем кесарева сечения.

Собран анамнез детей, родившихся у 18 пациенток, перенесших COVID-19. Возраст детей на момент сбора информации составил от 10 мес до 1 года 1 мес. На сегодня все дети здоровы, развиваются соответственно возрасту. У одного ребенка, родившегося на 35-й неделе, установлена гипоксия после родоразрешения, но в настоящее время патологии со стороны центральной нервной системы не отмечается, ребенок развивается в соответствии с возрастными нормами.

Обсуждение

Подходы к этиотропному лечению COVID-19 эволюционировали по мере развития знаний о вирусе SARS-CoV-2. Одним из первых классов этиотропной терапии COVID-19 стали так называемые нейтрализующие МКА, направленно действующие на вирус SARS-CoV-2. Данный класс препаратов в стартовых исследованиях показал достоверную эффективность в снижении риска госпитализации/смерти у больных COVID-19 с факторами риска в среднем на 70% [6]. Важно отметить, что, несмотря на появление целого ряда этиотропных средств против COVID-19, большинство из них противопоказано к применению у беременных и женщин в послеродовом периоде. Поэтому данные о безопасности использования МКА у данной категории пациенток с COVID-19 представляют огромную ценность.

Целенаправленность действия МКА на вирус SARS-CoV-2 предполагает их высокую степень безопасности [6]. Наши данные об исходах беременности после применения МКА свидетельствуют о том, что частота родоразрешения путем кесарева сечения (5/18, 28%) соответствовала усредненным данным в здоровой популяции беременных (25%) [10]. Сходные результаты применения МКА были отмечены в мировой литературе: в ретроспективном исследовании с участием 83 беременных с подтвержденным диагнозом COVID-19 сравнение между группой, получившей лечение препаратом касиривимаб/имдевимаб, и группой без лечения МКА показало, что акушерские и перинатальные исходы не различались между группами [9].

Одним из значимых барьеров на пути применения МКА остается вопрос сохранения их нейтрализующей активности при изменении вируса SARS-CoV-2. В литературе нередко встречаются противоречивые данные, а информация об эпидемиологической ситуации в регионе всегда появляется ретроспективно, когда уже проходит время для принятия клинического решения. Наши данные, полученные в реальной клинической практике, показывают, что применение МКА целесообразно даже в предположительных условиях циркуляции вируса с устойчивостью к нейтрализующему действию МКА и сопровождается по-

ложительными клиническими результатами. Это еще раз подчеркивает важность назначения этиотропного лечения беременным в соответствии с показаниями к применению препарата и актуальной клинической ситуацией.

Заключение

У беременных пациенток с НКИ с легким и среднетяжелым течением назначение касиривимаба/имдевимаба является эффективным методом лечения, что позволяет приостановить прогрессирование заболевания. Прослежен катамнез детей, родившихся от 18 пациенток: их состояние удовлетворительное, развитие соответствует возрасту.

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Доброхотова Ю.Э., Гумениук Л.Н., Пучкина Г.А., Михайличенко В.Ю. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19. *Акушерство и гинекология*. 2022;3:32-8 [Dobrokhotova IuE, Gumeniuk LN, Puchkina GA, Mikhaylichenko VYu. Oslozhneniya i iskhody beremennosti u zhenshchin s COVID-19. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;3:32-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.3.32-38
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17. М., 2022; с. 5 [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiya 17. Moscow, 2022; p. 5 (in Russian)].
3. Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Брико Н.И., и др. Вакцинация в период пандемии COVID-19. Методические рекомендации. М.: Силиция-Полиграф, 2022 [Drapkina OM, Avdeiev SN, Briko NI, et al. Vaksinatziya v period pandemii COVID-19. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow: Silitsiya-Poligraf, 2022 (in Russian)].
4. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 4. М., 2022; с. 5 [Metodicheskiye rekomendatsii "Organizatsiya okazaniya meditsinskoi pomoshchi beremennym, rozenitsam, rodil'nitsam i novorozhdennym pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19". Versiya 4. Moscow, 2022; p. 5 (in Russian)].
5. Folkman R, Blennow O, Tovatt T, et al. Treatment of COVID-19 with monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab in pregnancy. *Infection*. 2023;51:261-3. DOI:10.1007/s15010-022-01829-4
6. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nature*. 2021;21:382-93.
7. Hirshberg JS, Cooke E, Oakes MC, et al. Monoclonal antibody treatment of symptomatic COVID-19 in pregnancy: initial report. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(6):688-9. DOI:10.1016/j.ajog.2021.08.025
8. Chang MH, Cowman K, Guo Y, et al. A real-world assessment of tolerability and treatment outcomes of COVID-19 monoclonal antibodies administered in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(5):743-5. DOI:10.1016/j.ajog.2022.01.018
9. Thilagar BP, Ghosh AK, Nguyen J, et al. GhoshOutcomes of Anti-Spike Monoclonal Antibody Therapy in Pregnant Women with Mild to Moderate COVID-19. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):616-8. DOI:10.1097/aog.0000000000004700
10. Адамьян Л.В., Вечорко В.И., Конышева О.В., Харченко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2021;27(3):70-7 [Adamian LV, Vechorko VI, Konysheva OV, Kharchenko EI. Beremennost' i COVID-19: aktual'nye voprosy (obzor literatury). *Problemy reproduksii*. 2021;27(3):70-7 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Внебольничная пневмония – тактика антибактериальной терапии после пандемии COVID-19

А.А. Зайцев^{✉1}, И.А. Гучев²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ООО «Никита и КО», Москва, Россия

Аннотация

Пневмонии четким образом обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения. После установления диагноза внебольничной пневмонии (ВП) пациенту необходимо назначить антибактериальные препараты в срок не позднее 4 ч с момента установления диагноза. Стартовую антибактериальную терапию при ВП следует назначать с учетом факторов, влияющих на круг потенциальных возбудителей заболевания и риск «проблемных» микроорганизмов. Рациональное по показателю доза-кратность применение амоксициллина при ВП у лиц без тяжелой сопутствующей патологии и факторов риска PES-возбудителей, применение в группах риска данных возбудителей комбинированной терапии β-лактамами в сочетании с макролидом или монотерапии моксифлоксацином является наиболее эффективной тактикой эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: пневмония, моксифлоксацин, макролиды, COVID-19

Для цитирования: Зайцев А.А., Гучев И.А. Внебольничная пневмония – тактика антибактериальной терапии после пандемии COVID-19. Consilium Medicum. 2023;25(9):581–588. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202408

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Community-acquired pneumonia: antibiotic therapy approach after the COVID-19 pandemic. A review

Andrey A. Zaytsev^{✉1}, Igor A. Guchev²

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Nikita and Co LLC, Moscow, Russia

Abstract

Pneumonia is clearly differentiated from other focal inflammatory lung diseases of non-infectious origin. A patient with community-acquired pneumonia (CAP) should receive antibacterial drugs no later than 4 hours after the diagnosis. Initial antibacterial therapy in CAP should be based on factors affecting the potential causative agents and the risk of drug-resistant microorganisms. Rational use of amoxicillin in terms of dose and frequency in CAP patients without severe comorbidities and risk factors for PES pathogens, the use of β-lactam in combination with a macrolide or moxifloxacin monotherapy in high-risk groups of patients is the most effective strategy of empirical antibacterial therapy.

Keywords: pneumonia, moxifloxacin, macrolides, COVID-19

For citation: Zaytsev AA, Guchev IA. Community-acquired pneumonia: antibiotic therapy approach after the COVID-19 pandemic. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):581–588. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202408

Согласно официальному, а также общепризнанному определению **пневмония** – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации, развившихся вне стационара либо в первые 48 ч с момента госпитализации [1–7].

Пневмонии четким образом обособлены от других очаговых воспалительных заболеваний легких неинфекционного происхождения, вызываемых физическими (лучевой пневмонит) или химическими факторами, а также в случае аллергического (эозинофильная пневмония) или сосудистого генеза (тромбоэмболия легочной артерии с инфарктом легкого).

Поражение легких (диффузное альвеолярное повреждение – морф.), вызываемое респираторными вирусами, так-

же четко обособлено от внебольничной пневмонии (ВП) и рассматривается в соответствующих нозологических формах (грипп J 09–11, новая коронавирусная инфекция U 07.1–07.2 и пр.).

Этиология ВП

В подавляющем числе случаев ВП у лиц без сопутствующих заболеваний ассоциируется с небольшим кругом возбудителей, к которым относят *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Реже причиной ВП является *Haemophilus influenzae* и, наконец, редко – *Chlamydia pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. С внедрением молекулярно-биологических методов диагностики стало понятно, что в ранние фазы, вероятно, еще до развития бактериального поражения легких роль «проводников» играют вирусы гриппа, респираторного синцитиального вируса, а с 2020 г. – SARS-CoV-2 [6, 8]. Следует отметить,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», гл. пульмонолог Минобороны России. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Гучев Игорь Анатольевич – канд. мед. наук, врач-пульмонолог ООО «Никита и КО»

[✉]**Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Igor A. Guchev – Cand. Sci. (Med.), Nikita and Co LLC

что у лиц с SARS-CoV-2-ассоциированным поражением легких роль бактериальной коинфекции незначительна. Учитывая технические сложности интерпретации полученных результатов, а также факт носительства, например, *Pseudomonas aeruginosa* при вирусной инфекции, можно полагать, что частота бактериальной коинфекции у лиц с COVID-19 составляет 1,4–9,7%, достигая у больных, требующих проведения искусственной вентиляции легких, 44% [9–13].

S. pneumoniae – самый распространенный возбудитель ВП. На его долю приходится от 5 до 35–50% случаев заболевания [4, 6, 8, 14–18]. Согласно данным карты антибиотикорезистентности России (НИИ АХ, г. Смоленск) в предшествующие пандемии COVID-19 годы (2018–2021) в среднем по стране чувствительность респираторных неинвазивных штаммов пневмококка к обычным дозам пенициллина составляла 73%, к амоксициллину – 85%, к эритромицину – 82%, клиндамицину – 89%, цефтриаксону – 92%, моксифлоксацину – ≈99% (<https://amrmap.ru/#>). Оценивая динамику резистентности, можно заметить сформировавшийся в 2020–2021 гг. отрицательный тренд роста устойчивости к пенициллину с увеличением доли клинических изолятов с минимальной подавляющей концентрацией (МПК), расположенной в зоне «умеренной устойчивости» 0,125–2 мкг/мл. В этой ситуации возможно применение повышенных доз амоксициллина, цефтриаксона. Отмечается рост изолятов, МПК которых расположена в зоне резистентности (≥ 4 мкг/мл.). Применение β -лактамов в этом случае невозможно. В данной ситуации оправдано эмпирическое применение наиболее активного респираторного фторхинолона (рФХ) – моксифлоксацина. Преимуществом препарата является минимальная (0,41%) перекрестная резистентность с β -лактамами и макролидами. При рассмотрении левофлоксацина следует учитывать, что на 2000–2021 гг. 75% неинвазивных штаммов пневмококка по показателям МПК₅₀ и МПК₉₀ находились на пограничном к резистентности уровне 0,5 и 1 мкг/мл ($\chi^2 \leq 0,001$). В такой ситуации доза препарата должна быть повышена до 750–1000 мг/сут [19, 20].

При нетяжелом течении ВП актуальными являются «атипичные» микроорганизмы, в частности *M. pneumoniae* (20–30%). Этиологическую роль микроорганизма следует предполагать при кластерных (3 и более случая) вспышках в организованных коллективах, а также среди длительно, тесно общающихся (семейная кластерная вспышка) лиц [21, 22].

H. influenzae чаще вызывает ВП у пациентов с фоновой патологией – недостаточностью кровообращения и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). По данным британского исследования, в данной категории пациентов с ВП роль *H. influenzae* не менее значима, чем пневмококка [16]. Чувствительность неинвазивных респираторных штаммов возбудителя в период 2018–2021 гг., по данным НИИ антимикробной химиотерапии, оказалась не менее 97% к моксифлоксацину, ципро/левофлоксацину, цефиксиму, ко-амоксиклаву. В то же время чувствительность к ампициллину не превышала 88%.

S. aureus является редким возбудителем ВП. Его этиологическая роль оценивается как 0–1% для амбулаторных случаев ВП, <4% – среди госпитализированных пациентов и <19% – у пациентов с тяжелой ВП, получающих лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Наиболее значима роль возбудителя у госпитализированных лиц пожилого возраста, где его частота оценивается в пределах 7–29% [23, 24].

Увеличения его этиологической роли можно ожидать в период эпидемии гриппа, а также у лиц пожилого возраста и лиц, являющихся внутривенными наркоманами. Роль стафилококка, коинфекции *S. pneumoniae* и *S. aureus*, а также представителей семейства *Enterobacteriaceae* (порядок *Enterobacterales*) становится более значимой при тяжелой

ВП [25, 26]. В период 2017–2020 гг. чувствительность к ванкомицину составляла 100%, оксациллину – 88%, эритромицину – 87%, клиндамицину – 93%. При оценке активности левофлоксацина можно констатировать, что 85% протестированных штаммов находятся в зоне умеренной резистентности (МПК₅₀ 0,25, критерий $\chi^2 \leq 0,001$), остальные 15% рассматриваются как резистентные. В данной ситуации для терапии 85% случаев стафилококковой инфекции требуется повышение дозы препарата до 1,0 г/сут. Более надежной альтернативой левофлоксацину при терапии стафилококковой пневмонии является моксифлоксацин 400 мг [27, 28], продемонстрировавший 92% клиническую эффективность [29]. Также высоким потенциалом в терапии стафилококковой инфекции, возможно и MRSA, обладает цеftarолин [30].

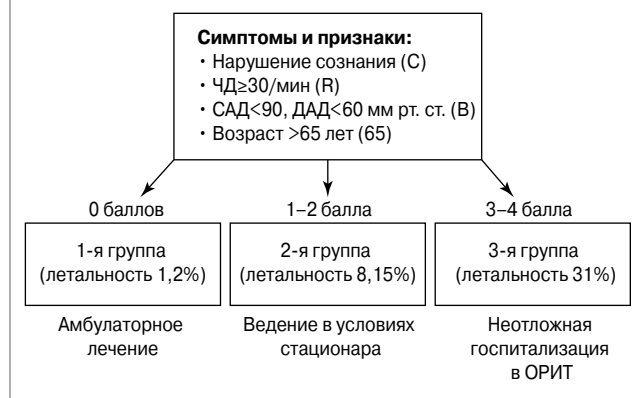
Klebsiella pneumoniae и *Escherichia coli* (реже другие представители *Enterobacterales*) встречаются преимущественно у лиц с хроническими сопутствующими заболеваниями – сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, алкоголизм, цирроз печени.

P. aeruginosa – редко встречающийся возбудитель ВП. Наибольшая вероятность этиологической роли микроорганизма отмечена у лиц с бронхоэктазами, муковисцидозом, тяжелой ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду <30%). Следует предполагать возможность синегнойной инфекции у лиц, длительно принимающих иммунодепрессивные дозы системных кортикостероидов. Как и представители *Enterobacterales* (приоритет у множества резистентной *K. pneumoniae*) [3, 14, 31, 32], *P. aeruginosa* стала чаще выявляться в структуре внебольничной бактериальной суперинфекции у лиц с SARS-CoV-2, госпитализированных в ОРИТ [33–35].

С целью оценки вероятности перечисленных проблемных с точки зрения антибактериальной терапии (АБТ) возбудителей группы PES (*P. aeruginosa*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра *Enterobacterales* и MRSA) следует выявлять у пациентов такие факторы риска, как возраст 40–65 лет и мужской пол, возраст старше 65 лет, предшествующий прием антибактериальных препаратов (АБП), хронические заболевания нижних дыхательных путей, нарушения сознания, хроническая болезнь почек [36], а также пребывание в домах длительного ухода, предшествующее (до 1 года) выделение указанных микроорганизмов, зондовое питание, подавление желудочной секреции, кахексия, лечение раневой инфекции, носительство MRSA, госпитализация в предшествующие 2 мес [37].

Удельный вес *L. pneumophila* относительно невелик. Например, в Британии, где проводилась целенаправленная идентификация возбудителя, частота его выявления при ВП достигла 2,7% [38]. Согласно российскому исследованию частота легионеллезной ВП среди госпитализированных пациентов достигла 8,8% [39]. Известно, что при тяжелой ВП, а также у лиц с иммуносупрессией, хронической болезнью почек роль микроорганизма возрастает [21].

Поражение легких может быть обусловлено не только бактериями. Современные методы диагностики позволили установить значимую роль респираторных вирусов (гриппа, парагриппа, коронавируса, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса человека, бокавируса человека и др.). Достоверно судить об их этиологической роли, учитывая сложность выделения бактерий у нередко получающих до исследования АБТ пациентов, невозможно. В любом случае повторимся, что в данной ситуации термин «пневмония» использовать нецелесообразно [40]. Все подобного рода случаи, протекающие с вирусным поражением легких, необходимо учитывать согласно отдельным нозологическим формам – пневмония при гриппе, аденовирусной инфекции и пр. Именно стремление к достижению такого порядка постановки диагноза ограничивает нерациональное применение АБП.

Рис. 1. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП.**Таблица 1. Шкалы CURB-65/CRB-65 для оценки тяжести ВП**

1	C	Нарушение сознания
2	U*	Азот мочевины крови > 7 ммоль/л
3	R	ЧД ≥ 30 /мин
4	B	Низкое ДАД или САД: ≤ 60 и < 90 мм рт. ст. соответственно
5	65	Возраст ≥ 65 лет

*Отсутствует в шкале CRB-65.

Правила постановки диагноза

Диагноз ВП является определенным при наличии у пациента подтвержденной лучевым методом *очаговой* инфильтрации легочной ткани и по крайней мере двух клинических симптомов и признаков из числа следующих [1, 7]:

- 1) остро возникшая лихорадка в начале заболевания ($t^{\circ} > 38,0^{\circ}\text{C}$);
- 2) продуктивный кашель с выделением или без выделения гнойной мокроты;
- 3) физические признаки (фокус крепитации/влажных мелкопузырчатых хрипов, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);
- 4) лейкоцитоз $> 10 \times 10^9/\text{л}$ и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$);
- 5) повышение С-реактивного белка (СРБ) > 50 (*более достоверно $> 100\text{--}120$) мг/л.

Диагноз ВП будет **неточным** или **неопределенным**, если отсутствует рентгенологическое подтверждение наличия очаговых инфильтративных изменений в легких. В данном случае диагноз выставляется на основании жалоб и соответствующих клинико-лабораторных признаков. Если у пациента с лихорадкой наблюдается непродуктивный (сухой) кашель, отсутствуют признаки уплотнения легочной ткани (не наблюдается укорочение перкуторного звука, не выслушиваются фокусы крепитации, влажных хрипов), если отсутствуют изменения при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки либо исследования не проводились, диагноз ВП становится **маловероятным** [41]. Однако при наличии повышенного СРБ, лейкоцитозе или изменении лейкоцитарной формулы следует продолжить диагностическое исследование с целью выявления причин лабораторной аномалии. Одновременно при отсутствии диагностической альтернативы целесообразно рассмотреть с учетом факторов риска резистентных возбудителей АБТ *ex juvantibus*.

Наибольшую сложность вызывает дифференциальная диагностика ВП с вирусными поражениями легких (грипп, новая коронавирусная инфекция и др.). Так, выявление двустороннего поражения легких у пациента с одышкой, непродуктивным (сухим) кашлем, без лейкоцитоза, при уровне СРБ менее 50 мг/л свидетельствует скорее в пользу вирусного (но не SARS-CoV-2) поражения легких. Диагноз бактериальной пневмонии в данном случае требует под-

тверждения. С этой целью применимы такие доступные маркеры, как прокальцитонин и отношение СРБ/прокальцитонин > 350 мкг/нг [42]. Последний показатель, по ограниченными данным, может свидетельствовать о микоплазменной пневмонии, тем более если при мультиспиральной компьютерной томографии выявлен феномен «дерево в почках» [43, 44].

При постановке диагноза немаловажно учитывать вероятность терапевтической альтернативы. В числе синдромосходных процессов необходимо выделить: новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), вирусное поражение легких в рамках тяжелого течения гриппа, тромбоэмболию легочной артерии, острую интерстициальную пневмонию, острую зоинофильную пневмонию, инфекционный бронхолит, системные васкулиты и пр.

Лечение пациентов с ВП

После подтверждения диагноза первоочередной задачей врача, курирующего пациента с ВП, является начальная оценка тяжести состояния, так как от этого зависит дальнейшая тактика ведения, в том числе определение места лечения: амбулаторно или в стационаре. Для решения вопроса о необходимости госпитализации рекомендуется использовать прогностические шкалы CURB-65/CRB-65 (рис. 1, табл. 1) [1].

Кроме прогностических шкал, имеющих в большей степени вспомогательное значение, основную роль при выборе места лечения приобретают показания к госпитализации. К ним относятся:

- 1) *данные физического обследования*: частота дыхания (ЧД) ≥ 30 /мин; диастолическое артериальное давление (ДАД) ≤ 60 мм рт. ст.; систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений ≥ 125 /мин; температура $< 35,0^{\circ}\text{C}$ или $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$; нарушение сознания;
- 2) *лабораторные и рентгенологические данные*: количество лейкоцитов периферической крови $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ или $> 25,0 \times 10^9/\text{л}$; $\text{SaO}_2 < 92\%$ (по данным пульсоксиметрии), $\text{PaO}_2 < 60$ и/или > 50 мм рт. ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови $> 176,7$ мкмоль/л или азот мочевины $> 7,0$ ммоль/л; пневмоническая инфильтрация, локализуемая более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации $> 50\%$ в течение ближайших 2 сут); гематокрит $< 30\%$ или гемоглобин < 90 г/л; внегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,35$), коагулопатией;
- 3) *невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях*.

Госпитализация больного является предпочтительной в следующих случаях: возраст старше 60 лет; наличие сопутствующих заболеваний (хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания); неэффективность стартовой АБТ и, в ряде случаев, желание больного и/или членов его семьи [1].

Антибактериальная терапия

После установления диагноза ВП пациенту необходимо назначить АБП в срок не позднее 4 ч с момента установления диагноза [1, 3, 7, 45]. Стартовую АБТ при ВП следует назначать с учетом факторов, влияющих на круг потенциальных возбудителей заболевания и риск «проблемных» микроорганизмов.

С этой целью условно выделяют 2 группы пациентов с ВП. В 1-ю включены лица без хронических сопутствующих заболеваний, не принимавшие за последние 3 мес антибиотики ≥ 2 дней. Во 2-ю группу включены пациенты с ВП с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), и/или принимавшие за последние 3 мес АБП системного действия ≥ 2 дней, и/или имеющие другие факторы риска инфицирования резистентными возбудителями.

Согласно клиническим рекомендациям препаратом выбора у пациентов с нетяжелой ВП, не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, является амоксициллин. С учетом нарастающей в Российской Федерации резистентности и ростом МПК₉₀ оптимальная доза перорального амоксициллина – 750–1000 мг на прием, препарат принимается 3 раза в сутки [19, 20]. При аллергии на β -лактамы надежной альтернативой являются рФХ (моксифлоксацин 400 мг, левофлоксацин не менее 500 мг 2 раза в сутки) [1, 4, 7, 14, 18–20, 46–50]. Применение левофлоксацина оправдано в случаях высокой вероятности сингнойной инфекции, например у лиц с тяжелой ХОБЛ и/или бронхоэктазами при непереносимости β -лактамов, в том числе карбапенемов. В остальных ситуациях предпочтительным с точки зрения фармакодинамики и имеющихся уровней МПК возбудителей ВП является моксифлоксацин.

У пациентов с нетяжелой ВП, имеющих факторы риска неэффективности терапии (больные, получавшие в последние 3 мес АБП, лица при наличии сопутствующих заболеваний: ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания печени, почек с органной недостаточностью, злоупотребление алкоголем, дефицит массы тела) препаратами выбора являются «защищенные» аминопенициллины или парентеральные антипневмококковые цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Согласно североамериканским рекомендациям β -лактамы у данной категории пациентов применяются в сочетании с макролидом. Объяснением применения комбинации является невозможность рутинного выявления возможного легионеллеза. Дополнительным преимуществом комбинации является выраженный противовоспалительный эффект макролидов, а также ограничивающий чрезмерную продукцию токсичных для эндотелия «экстрацеллюлярных нейтрофильных ловушек» эффект [7, 49, 51, 52].

Столь же эффективно у данной категории пациентов применение монотерапии рФХ (левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки перорально или парентерально) [19, 20, 50, 53]. Следует отметить, что при высокой вероятности *S. aureus* или наличии факторов риска пенициллиноустойчивого *S. pneumoniae* микробиологически более активным, а также более эффективным с точки зрения фармакоэкономической модели оказываются моксифлоксацин (например, Кимокс®) [54–57]. Преимущество препарата заключается в менее высоком, чем у левофлоксацина, потенциале селекции устойчивых к рФХ пневмококков, а также в большей микробиологической активности в отношении основных, в том числе с высоким инвазивным потенциалом, возбудителей ВП – в частности, пневмококка и стафилококка [58–60]. Возможно, реализация преимуществ обусловлена воздействием моксифлоксацина на 2 мишени (GyrA и ParC) и низкой по сравнению с левофлоксацином вероятностью эффлюксного механизма резистентности, ограничивающей эффективность рФХ [61, 62]. Сравнительные исследования подтверждают клинические преимущества моксифлоксацина над стандартной терапией ко-амоксиклавом в сочетании с кларитромицином или без него. Так, в исследовании TARGET продемонстрирована более высокая клиническая – 93,4% в группе моксифлоксацина против 85,4% в группе ко-амок-

сиклава в сочетании с кларитромицином или без него – и микробиологическая эффективность – 93,7 и 81,7% соответственно. Моксифлоксацин обеспечивает быстрое улучшение состояния – снижение температуры, перевод на пероральную терапию, выписку – по сравнению с монотерапией аминопенициллинами или их комбинацией с макролидами [39, 54, 63, 64]. Частота нежелательных реакций и смертность пациентов также оказались достоверно ниже – на 28 и 47% соответственно. Аналогичные результаты отмечены и в сравнении с левофлоксацином при лечении лиц пожилого возраста и лиц с легионеллезом, частота которого при ВП у госпитализированных пациентов в РФ достигает 9% [39, 54, 63, 64]. Дополнительным преимуществом моксифлоксацина является безопасность перевода получающих «любую» парентеральную АБТ пациентов на пероральный рФХ. В ретроспективном исследовании 2010–2015 гг., включившем 378 041 пациента с ВП, данное преимущество убедительно продемонстрировано [65].

Рассматривая безопасность применения АБП, следует учитывать, что рФХ чаще применяются у лиц с сопутствующей патологией. Наличие хронической болезни почек, равно как и повышенного клиренса креатинина, определяет необходимость коррекции дозы левофлоксацина. В то же время это положение не касается режима, дозировки и времени приема моксифлоксацина [66–68]. Более того, метаболизирующийся в печени без участия цитохрома P450 моксифлоксацин при назначении с метаболизируемыми P450 препаратами имеет минимальную вероятность лекарственного взаимодействия [69]. Очевидным преимуществом моксифлоксацина является его минимальная в группе рФХ фототоксичность, а также сравнимая или незначительно отличающаяся от других рФХ частота известных нежелательных реакций, в частности гепато- и кардиотоксичности [70–74]. О низкой частоте последней свидетельствует исследование, посвященное оценке безопасности 9-месячного режима комбинированной терапии туберкулеза с включением моксифлоксацина [75]. Показано удлинение интервала QTcF ≥ 500 мс у 6,3% (5 из 80) пролеченных, нежелательная лекарственная реакция послужила причиной отмены препарата в 3,8% (3 из 80) случаев, что оказалось ниже, чем в группе, не получающей моксифлоксацин в составе 5-компонентной терапии. Касаясь вопросов гепатотоксичности, уместно отметить, что среди АБП наибольший риск, согласно данным крупного исследования, несут нитрофурантоин, триметоприм/сульфаметоксазол, ко-амоксиклав, ципрофлоксацин и левофлоксацин. Ни одного случая гепатотоксичности, связанной с моксифлоксацином, в исследовании не выявлено [76].

Макролиды: стартовая эмпирическая монотерапия макролидами при легких формах ВП в настоящее время не рекомендована в связи с высокими уровнями резистентности пневмококка и гемофильной палочки [1]. Это положение справедливо для регионов, где уровень резистентности пневмококка к макролидам достиг и превышает 25%, что наблюдается как в России, так и за рубежом [4, 14, 77, 78].

Оценка эффективности терапии

Зависит от тяжести заболевания и проводится через 48–72 ч после начала АБТ. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение выраженности интоксикационного синдрома и основных клинических симптомов ВП, а при тяжелой больничной пневмонии – проявлений полиорганной недостаточности [1, 2]. Если у пациента сохраняются лихорадка и интоксикационный синдром, прогрессируют симптомы и признаки ВП или развиваются осложнения, АБТ следует расценивать как неэффективную. В этом случае необходимо пересмотреть тактику лечения, повторно оценить тяжесть ВП и показания для перевода в ОРИТ. Из лабораторных тестов целесообразно определение СРБ в сыворотке крови на

3–4-й день начала терапии. Повышение концентрации СРБ или снижение менее чем на 50% свидетельствует о неэффективности терапии и неблагоприятном прогнозе [7, 30].

При нетяжелой ВП АБТ может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры и положительной динамике симптомов заболевания, наблюдаемой на 3-и сутки с момента стабилизации. При таком подходе длительность лечения составляет 5–7, иногда 10 дней. В эти же сроки обычно наблюдается нормализация лабораторных показателей.

Основные критерии отмены антимикробных препаратов:

- температура $<37,5^{\circ}\text{C}$ в течение 3 последовательных суток;
- ЧД менее 20 в минуту;
- количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, иных форм $<6\%$;
- снижение СРБ (прокальцитонина) более чем на 70% от исходного;
- отсутствие гнойной мокроты;
- положительная динамика на рентгенограмме (если выполнялась ранее 14 сут от начала лечения).

Заключение

ВП по-прежнему, несмотря на внедрение новых и альтернативных АБП, на одобрение применения кортикостероидов при остром респираторном дистресс-синдроме, является ведущей причиной летальности в мире. Раннее начало адекватной, соответствующей предполагаемому возбудителю антимикробной терапии является основой для улучшения прогноза. Рациональное по показателю доза-кратность применение амоксициллина при ВП у лиц без тяжелой сопутствующей патологии и факторов риска PES-возбудителей, применение в группах риска данных возбудителей комбинированной терапии β -лактамами в сочетании с макролидом или монотерапии моксифлоксацином (например, Кимокс®) является наиболее эффективной тактикой эмпирической АБТ. Тактика терапии может в течение 48–72 ч измениться. Коррекция у лиц с тяжелой ВП должна исходить из результатов этиологической диагностики. Учитывая сохраняющуюся напряженность эпидемического процесса по COVID-19, следует признать корректной тактику, установленную Роспотребнадзором и Всемирной организацией здравоохранения от 2020 г. Основой данной тактики являются повторные тесты методом полимеразной реакции или экспресс-тесты при первом отрицательном результате. В случае констатации тяжелой формы COVID-19 и подозрении на бактериальную суперинфекцию целесообразно применение высокодозовых режимов терапии левофлоксацином, но предпочтителен обычный режим приема моксифлоксацина 400 мг или же применение антисинегнойных цефалоспоринов III–IV поколения, защищенных ингибиторами β -лактамаз в сочетании с азтреонамом. Последнее в большей мере касается нозокомиальной пневмонии и лиц, повторно поступивших в стационар с пневмонией после применения АБП при COVID-19 [79].

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. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. «Внебольничная пневмония у взрослых». Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2021 [Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, Mezhtseional'naya assotsiatsiya po klinicheskoi mikrobiologii i antimikrobnai khimioterapii. «Vnebol'nichnaia pnevmonia u vzroslykh». Klinicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Moscow, 2021 (in Russian)].
2. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З., и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;(1):6-35 [Avdeev SN, Beloborodov VB, Belotserkovskiy BZ, et al. Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations from Russian Federation of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;(1):6-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology20220116
3. Martin-Loeches I, Torres A, Nagavci B, et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Int Care Med*. 2023;49(6):615-32. DOI:10.1007/s00134-023-07033-8
4. Ewig S, Kolditz M, Pletz M, et al. Management of Adult Community-Acquired Pneumonia and Prevention - Update 2021 - Guideline of the German Respiratory Society (DGP), the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy (PEG), the German Society for Infectious Diseases (DGII), the German Society of Medical Intensive Care and Emergency Medicine (DGIM), the German Virological Society (DGV), the Competence Network CAPNETZ, the German College of General Practitioners and Family Physicians (DEGAM), the German Society for Geriatric Medicine (DGG), the German Palliative Society (DGP), the Austrian Society of Pneumology Society (OGP), the Austrian Society for Infectious and Tropical Diseases (OGIT), the Swiss Respiratory Society (SGP) and the Swiss Society for Infectious Diseases Society (SSI). *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 2021;75(9):665-729. DOI:10.1055/a-1497-0693
5. NICE. Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG191] Published: 03 December 2014 Last updated: 07 July 2022. NICE guidelines, 2022.
6. Torres A, Cilloniz C, Niederman MS, et al. Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):25. DOI:10.1038/s41572-021-00259-0
7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-67. DOI:10.1164/rccm.201908-1581ST
8. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New Engl J Med*. 2015;373(5):415-27. DOI:10.1056/NEJMoa1500245
9. Fan H, Zhou L, Lv J, et al. Bacterial coinfections contribute to severe COVID-19 in winter. *Cell Res*. 2023;33(7):562-4. DOI:10.1038/s41422-023-00821-3
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022. DOI:10.1093/cid/ciac724
11. Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MJM, et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 - an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):61-6. DOI:10.1016/j.cmi.2020.09.041
12. Soltani S, Faramarzi S, Zandi M, et al. Bacterial coinfection among coronavirus disease 2019 patient groups: an updated systematic review and meta-analysis. *New Microbes New Infect*. 2021;43:100910.
13. Kaal A, Snel L, Dane M, et al. Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2021;38(9):685-91. DOI:10.1136/emered-2020-211027
14. Mandell LA, Zhanell GG, Rotstein C, et al. Community-Acquired Pneumonia in Canada During Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(3):ofac043. DOI:10.1093/ofid/ofac043
15. Gadsby NJ, Musher DM. The Microbial Etiology of Community-Acquired Pneumonia in Adults: from Classical Bacteriology to Host Transcriptional Signatures. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4):e0001522. DOI:10.1128/cmr.00015-22
16. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016;62(7):817-23. DOI:10.1093/cid/civ1214

17. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e60273. DOI:10.1371/journal.pone.0060273
18. Синопальников А. Антибиотики и внебольничные инфекции нижних дыхательных путей. Какой? Кому? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(1):27-38. [Sinopalnikov AI. Antibiotics and community-acquired lower respiratory tract infections. To whom? Which one? *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2019;21(1):27-38 (in Russian)].
19. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0, 2023. Available at: <http://www.eucast.org>. Accessed: 01.09.2023.
20. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website. Available at: <http://www.eucast.org>. Accessed: 10.09.2023.
21. Marchello C, Dale AP, Thai TN, et al. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients With Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. *Ann Family Med*. 2016;14(6):552-66.
22. Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, et al. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for *Streptococcus pneumoniae*: an innovative approach to targeted therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1608-16. DOI:10.1086/429919
23. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl. 6(Suppl. 6):E1-59. DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x
24. Cilloniz C, Ewig S, Polverino E, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011;66(4):340-6. DOI:10.1136/thx.2010.143982
25. Cilloniz C, Dominedo C, Torres A. Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia. *Crit Care (London, England)*. 2019;23(1):79. DOI:10.1186/s13054-019-2371-3
26. Ferrer M, Traverso C, Cilloniz C, et al. Severe community-acquired pneumonia: Characteristics and prognostic factors in ventilated and non-ventilated patients. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191721. DOI:10.1371/journal.pone.0191721
27. Odenholt I, Cars O. Pharmacodynamics of moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*: simulation of human plasma concentrations after intravenous dosage in an in vitro kinetic model. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(5):960-5. DOI:10.1093/jac/dkl356
28. Lemmen SW, Hafner H, Klik S, et al. Comparison of the bactericidal activity of moxifloxacin and levofloxacin against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Chemotherapy*. 2003;49(1-2):33-5. DOI:10.1159/000069779
29. McCurdy S, Keedy K, Lawrence L, et al. Efficacy of Delafloxacin versus Moxifloxacin against Bacterial Respiratory Pathogens in Adults with Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP): Microbiology Results from the Delafloxacin Phase 3 CABP Trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3). DOI:10.1128/AAC.01949-19
30. Utt E, Kantecki M, Cabezas-Camarero G, Esposito S. Evaluation of in vitro activity of ceftaroline against pathogens associated with community-acquired pneumonia: ATLAS program 2017–2019. *J Glob Antimicrob Resist*. 2023;33:360-7. DOI:10.1016/j.jgar.2023.05.002
31. Kolotova ON, Kataeva LV, Bakhtanovskaya IV, et al. Resistance factors of *klebsiella pneumoniae* bacteria during COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):563-8. DOI:10.15789/2220-7619-rfo-1837
32. Nair GB, Niederman MS. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU. *Pharmacol Ther*. 2020;107663. DOI:10.1016/j.pharmthera.2020.107663
33. Che Yusof R, Norhayati MN, Mohd Azman Y. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Peer J*. 2023;11:e15265. DOI:10.7717/peerj.15265
34. Lavrinenko A, Kolesnichenko S, Kadyrova I, et al. Bacterial Co-Infections and Antimicrobial Resistance in Patients Hospitalized with Suspected or Confirmed COVID-19 Pneumonia in Kazakhstan. *Pathogens*. 2023;12(3). DOI:10.3390/pathogens12030370
35. Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Ивжиц М.А., и др. Исследование структуры сопутствующих заболеваний и этиологии внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(4):242-8 [Zyryanov SK, Chenchurov MS, Ivzhits MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and prevalence of comorbidities in elderly patient population. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2020;22(4):242-8 (in Russian)]. DOI:10.36488/cmhc.2020.3.242248
36. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):153-60. DOI:10.1513/AnnalsATS.201407-305OC
37. Webb BJ, Dascomb K, Stenehjem E, et al. Derivation and Multicenter Validation of the Drug Resistance in Pneumonia Clinical Prediction Score. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(5):2652-63. DOI:10.1128/AAC.03071-15
38. Gadsby NJ, Helgason KO, Dickson EM, et al. Molecular diagnosis of *Legionella* infections – Clinical utility of front-line screening as part of a pneumonia diagnostic algorithm. *J Infect*. 2016;72(2):161-70. DOI:10.1016/j.jinf.2015.10.011
39. Рачина С., Козлов Р., Шаль Е., и др. Структура бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в многопрофильных стационарах Смоленска. *Пульмонология*. 2014;1:5-18 [Rachina SA, Kozlov RS, Shal E, et al. A spectrum of causative bacterial pathogens in community-acquired pneumonia in multidisciplinary hospitals of smolensk. *Pulmonologija*. 2011;1:5-18 (in Russian)].
40. Зайцев А.А., Макаревич А.М., Паценко М.Б., Серговец А.А. Ошибки ведения больных с внебольничной пневмонией. *Военно-медицинский журнал*. 2022;343(12):24-37 [Zaitsev AA, Makarevich AM, Patsenko MB, Sergovtsev AA. Mistakes in the management of patients with community-acquired pneumonia. *Voенno-meditsinskii zhurnal*. 2022;343(12):24-37 (in Russian)]. DOI:10.52424/00269050_2022_343_12_24
41. Marchello CS, Ebell MH, Dale AP, et al. Signs and Symptoms That Rule out Community-Acquired Pneumonia in Outpatient Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Board Fam Med*. 2019;32(2):234-47. DOI:10.3122/jabfm.2019.02.180219
42. Li F, Kong S, Xie K, et al. High ratio of C-reactive protein/procalcitonin predicts *Mycoplasma pneumoniae* infection among adults hospitalized with community acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(1):65-71. DOI:10.1080/00365513.2020.1858491
43. Ren Y, Wang Y, Liang R, et al. Development and validation of a nomogram for predicting *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Sci Rep*. 2022;12(1):21859. DOI:10.1038/s41598-022-26565-5
44. Huo X, Xue X, Yuan S, et al. Early differential diagnosis between COVID-19 and mycoplasma pneumonia with chest CT scan. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(4):468-73 (in Chinese). DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.07.04
45. Lim WS, Smith DL, Wise MP, et al. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. *Thorax*. 2015;70(7):698-700. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-206881
46. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl. 2:S27-72.
47. Athlin S, Lidman C, Lundqvist A, et al. Management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: updated Swedish guidelines 2017. *Infect Dis*. 2018;50(4):247-72. DOI:10.1080/23744235.2017.1399316
48. Клинический протокол «Внебольничная пневмония у взрослых» (дата разработки/пересмотра: 2017 год (пересмотр в 2019 г.)). Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 16.9.2022. Протокол №169 [Klinicheskii protokol «Vnebol'nicnaia pnevmoniia u vzroslykh» (data razrabotki/peresmotra: 2017 god (peresmotr v 2019 g.)). Odobren Ob'edinennoy komissiei po kachestvu meditsinskikh uslug MZ RK ot 16.9.2022. Protokol №169 (in Russian)].
49. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Ann Internal Med*. 2020;173(4):304-5. DOI:10.7326/M20-2189
50. Setiawan E, Abdul-Aziz MH, Cotta MO, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of intravenous levofloxacin in hospitalized adult patients. *Sci Rep*. 2022;12(1):8930. DOI:10.1038/s41598-022-12627-1
51. Twaddell SH, Baines KJ, Grainge C, Gibson PG. The Emerging Role of Neutrophil Extracellular Traps in Respiratory Disease. *Chest*. 2019;156(4):774-82. DOI:10.1016/j.chest.2019.06.012
52. Bystrzycka W, Manda-Handzik A, Sieczkowska S, et al. Azithromycin and Chloramphenicol Diminish Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Release. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12). DOI:10.3390/ijms18122666
53. Stass H, Dalhoff A, Kubitz D, Schuhly U. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):2060-5. DOI:10.1128/AAC.42.8.2060
54. Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):73-81. DOI:10.1086/498520
55. Zhao M, Chi Z, Pan X, et al. Economic Evaluation of Nemonoxacin, Moxifloxacin and Levofloxacin in the Treatment of Early Community-Acquired Pneumonia with Possible Pulmonary Tuberculosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4816. DOI:10.3390/ijerph19084816
56. Du X, Han Y, Jian Y, et al. Clinical Benefits and Cost-Effectiveness of Moxifloxacin as Initial Treatment for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis and Economic Evaluation. *Clin Ther*. 2021;43(11):1894-909 e1. DOI:10.1016/j.clinthera.2021.03.006
57. Fogarty C, Torres A, Choudhri S, et al. Efficacy of moxifloxacin for treatment of penicillin-, macrolide- and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1253-9. DOI:10.1111/j.1368-5031.2005.00699.x
58. Jones RN, Biedenbach DJ. Comparative activity of garenoxacin (BMS 284756), a novel desfluoroquinolone, tested against 8,331 isolates from community-acquired respiratory tract infections: North American results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1999-2001). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;45(4):273-8. DOI:10.1016/s0732-8893(03)00002-6
59. Jones RN, Rubino CM, Bhavnani SM, et al. Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):292-6. DOI:10.1128/AAC.47.1.292-296.2003
60. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(6):811-8. DOI:10.1093/jac/47.6.811

61. Bowker KE, Garvey MI, Noel AR, et al. Comparative antibacterial effects of moxifloxacin and levofloxacin on *Streptococcus pneumoniae* strains with defined mechanisms of resistance: impact of bacterial inoculum. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(5):1130-8. DOI:10.1093/jac/dks537
62. Pestova E, Millichap JJ, Noskin GA, Peterson LR. Intracellular targets of moxifloxacin: a comparison with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45(5):583-90. DOI:10.1093/jac/45.5.583
63. Finch R, Schurmman D, Collins O, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(6):1746-54. DOI:10.1128/AAC.46.6.1746-1754.2002
64. Garau J, Fritsch A, Arvis P, Read RC. Clinical efficacy of moxifloxacin versus comparator therapies for community-acquired pneumonia caused by *Legionella* spp. *J Chemother (Florence, Italy).* 2010;22(4):264-6. DOI:10.1179/joc.2010.22.4.264
65. Deshpande A, Klompas M, Guo N, et al. Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy Among Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2023;77(2):174-85. DOI:10.1093/cid/ciad196
66. Stass H, Delesen H, Kubitz D, et al. Moxifloxacin does not alter ciclosporin pharmacokinetics in transplant patients: a multiple-dose, uncontrolled, single-centre study. *Clin Drug Invest.* 2010;30(5):279-87. DOI:10.1007/BF03256904
67. Stass H, Kubitz D, Halabi A, Delesen H. Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxyquinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(3):232-7. DOI:10.1046/j.0306-5251.2001.01557.x
68. Stass H, Kubitz D. Effects of dairy products on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40 Suppl. 1:33-8. DOI:10.2165/00003088-200140001-00005
69. Stass H, Kubitz D. Lack of pharmacokinetic interaction between moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, and theophylline. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40 Suppl. 1:63-70. DOI:10.2165/00003088-200140001-00009
70. Monteiro AF, Rato M, Martins C. Drug-induced photosensitivity: Photoallergic and phototoxic reactions. *Clin Dermatol.* 2016;34(5):571-81. DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.05.006
71. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf.* 2009;32(5):359-78. DOI:10.2165/00002018-200932050-00001
72. Binaldo G, Andriani LA, D'Annibali O, et al. Cardiovascular safety of macrolide and fluoroquinolone antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoeconom Drug Saf.* 2019;28(11):1457-63. DOI:10.1002/pds.4873
73. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(4):529-38. DOI:10.1007/s40264-018-0751-2
74. Tulkens PM, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin safety: an analysis of 14 years of clinical data. *Drugs R&D.* 2012;12(2):71-100. DOI:10.2165/11634300-000000000-00000
75. Fu L, Zhang X, Xiong J, et al. Selecting an appropriate all-oral short-course regimen for patients with multidrug-resistant or pre-extensive drug-resistant tuberculosis in China: A multicenter prospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2023;135:101-8. DOI:10.1016/j.ijid.2023.08.001
76. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340-52e7. DOI:10.1053/j.gastro.2015.03.006
77. Кузьменков А., Виноградова А.Г., Трушин И., и др. AMRmap-система мониторинга антибиотикорезистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2021;23(2):198-204 [Kuzmenkov AY, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRmap – antibiotic resistance surveillance system in Russia. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2021;23(2):198-204 (in Russian)].
78. Иванчик Н.В., Чагарян А.Н., Сухорукова М.В., и др. Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПегАС 2014–2017». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(3):230-7 [Ivanchik NV, Chagaryan AN, Sukhorukova MV, et al. Antimicrobial resistance of clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates in Russia: the results of multicenter epidemiological study «PEHASus 2014–2017». *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija.* 2019;21(3):230-7 (in Russian)]. DOI:10.36488/cm.2019.3.230-237
79. Suvorova MP, Sychev IN, Ignatenko OV, et al. The First Experience of Combined Use of Cefepime/Sulbactam and Aztreonam in ICU Patients with Nosocomial Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Microorganisms Producing Class B and D Carbapenemases. *Antibiot Chemother.* 2023;67(11-12):36-45. DOI:10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-36-45

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Дифференцированный подход к диагностике и лечению сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны: междисциплинарное взаимодействие

К.К. Баранов^{✉1,2}, Е.Н. Котова^{1,2}, Э.О. Вязьменов^{1,2}, А.А. Протасов^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Основной жалобой пациентов с воспалительными заболеваниями глотки является боль в горле; риноорбитальная патология в свою очередь выражается симптомами, связанными с нарушением носового дыхания, слезоотведения и прочими офтальмологическими расстройствами. При патологии гортани нередко присутствует дисфония. Как правило, первично такие пациенты попадают в руки врачей общей практики, терапевтов и педиатров, реже – оториноларингологов, однако периодически клиническая ситуация требует привлечения иных специалистов и проведения дополнительных лабораторно-инструментальных исследований. В статье приведен ряд клинических наблюдений пациентов с сочетанной патологией глотки, гортани и риноорбитальной зоны, первично обратившихся к оториноларингологу, потребовавших в дальнейшем командного подхода различных специалистов.

Цель. Продемонстрировать дифференцированный подход к диагностике и лечению сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны в рамках междисциплинарного взаимодействия специалистов на основании клинических наблюдений пациентов.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 5 пациентов, первично обратившихся за консультацией оториноларинголога с жалобой на боль или дискомфорт в горле, нарушение носового дыхания, слезоотведения, зуд в области глаз, дисфонию.

Результаты. В статье приведены клинические случаи сифилиса, лептотрихоза ротоглотки, герпес-вирусной инфекции VI типа, инфекционного мононуклеоза, инфекционно-токсического пареза гортани, диагностика и лечение которых осуществлялось посредством междисциплинарного взаимодействия оториноларингологов с врачами других специальностей. Представленные наблюдения демонстрируют, что, несмотря на причину обращения, пациенты с сочетанной патологией глотки, гортани и риноорбитальной зоны нуждаются в помощи не только оториноларингологов, но и других специалистов, в первую очередь врачей-инфекционистов.

Заключение. В целях повышения качества диагностики, маршрутизации и лечения пациентов с сочетанной патологией глотки и риноорбитальной зоны необходимо развивать междисциплинарное взаимодействие, создавать условия для расширения профессиональной эрудиции врачей, занимающихся проблемами патологии одних и тех же анатомических областей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания глотки, боль в горле, риноорбитальная патология, сифилис ротоглотки, лептотрихоз, инфекционный процесс, инфекционно-токсический парез гортани, междисциплинарное взаимодействие

Для цитирования: Баранов К.К., Котова Е.Н., Вязьменов Э.О., Протасов А.А. Дифференцированный подход к диагностике и лечению сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны: междисциплинарное взаимодействие. Consilium Medicum. 2023;25(9):589–595. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202416

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Актуальность

Воспалительные процессы глотки, гортани и риноорбитальной зоны могут являться предметом интереса врачей различных специальностей. При этом первыми жалобами пациента в большинстве случаев являются боль, дискомфорт в данных областях. С этими симптомами сталки-

ваются врачи широкого профиля (терапевты, педиатры, врачи и фельдшеры скорой медицинской помощи) и узкие специалисты, в первую очередь врачи-оториноларингологи. А в ряде случаев такие пациенты нуждаются в помощи инфекционистов, онкологов и гематологов, офтальмологов и прочих специалистов. Справедливо утверждать, что

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Баранов Константин Константинович – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд-нием оториноларингологии ФГБУ «ФКНЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина». E-mail: kkb333@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8268-815X

Котова Елена Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-оториноларинголог ФГБУ «ФКНЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина». E-mail: enkotova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0318-7179

Вязьменов Эдуард Олегович – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-оториноларинголог ФГБУ «ФКНЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина». E-mail: hnodocor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2880-4882

Протасов Артем Андреевич – аспирант каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач-оториноларинголог ФГБУ «ФКНЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина». E-mail: artemprotasoff@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4333-6255

✉ Konstantin K. Baranov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine. E-mail: kkb333@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8268-815X

Elena N. Kotova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine. E-mail: enkotova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0318-7179

Eduard O. Vyazmenov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine. E-mail: hnodocor@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2880-4882

Artem A. Protasov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine. E-mail: artemprotasoff@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4333-6255

Differentiated approach to diagnosis and treatment to combined pathology of the pharynx, larynx and rhino-orbital zone: interdisciplinary interaction

Konstantin K. Baranov^{✉1,2}, Elena N. Kotova^{1,2}, Eduard O. Vyazmenov^{1,2}, Artem A. Protasov^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Lopukhin Federal Scientific and Clinical Center for Physical and Chemical Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Background. The main complaint of patients with inflammatory diseases of the pharynx is a sore throat; rhino-orbital pathology, in turn, is manifested by symptoms associated with impaired nasal breathing, lacrimal drainage and other ophthalmological disorders. With pathology of the larynx, dysphonia is often present. As a rule, such patients initially fall into the hands of general practitioners, therapists and pediatricians, less often otolaryngologists, however, periodically the clinical situation requires the involvement of other specialists and additional laboratory and instrumental studies. The article presents a number of clinical observations of patients with combined pathology of the pharynx, larynx and rhino-orbital zone, who initially turned to an otolaryngologist, who subsequently required a team approach from various specialists.

Aim. Demonstration of a differentiated approach to the diagnosis and treatment of combined pathology of the pharynx, larynx and rhino-orbital zone within the framework of interdisciplinary interaction of specialists based on clinical observations of patients.

Materials and methods. We observed 5 patients who initially sought consultation with an otorhinolaryngologist with complaints of pain or discomfort in the throat, impaired nasal breathing, lacrimal drainage, itching in the eye area, and dysphonia.

Results. The article presents clinical cases of syphilis, leptotrichosis of the oropharynx, herpesvirus infection type VI, infectious mononucleosis, infectious-toxic paresis of the larynx, the diagnosis and treatment of which was carried out through interdisciplinary interaction of otorhinolaryngologists with doctors of other specialties. The presented observations demonstrate that, despite the reason for treatment, patients with combined pathology of the pharynx, larynx and rhino-orbital zone require the help of not only otolaryngologists, but also other specialists, primarily infectious disease specialists.

Conclusion. In order to improve the quality of diagnosis, routing and treatment of patients with combined pathology of the pharynx and rhino-orbital zone, it is necessary to develop interdisciplinary interaction and create conditions for expanding the professional erudition of doctors dealing with the problems of pathology of the same anatomical areas.

Keywords: inflammatory diseases of the pharynx, sore throat, rhino-orbital pathology, oropharyngeal syphilis, leptotrichosis, infectious process, infectious-toxic laryngeal paresis, interdisciplinary interaction

For citation: Baranov KK, Kotova EN, Vyazmenov EO, Protasov AA. Differentiated approach to diagnosis and treatment to combined pathology of the pharynx, larynx and rhino-orbital zone: interdisciplinary interaction. Consilium Medicum. 2023;25(9):589–595. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202416

воспалительные заболевания глотки и элементов риноорбитального комплекса как минимум с теоретических позиций требуют междисциплинарного подхода.

Основную долю острых воспалительных заболеваний глотки и гортани занимают вирусные инфекции. В частности, по данным некоторых авторов, около 80% случаев воспаления небных миндалин имеют вирусную этиологию [1–4]. На бактериальные тонзиллиты, способные привести к местным и системным осложнениям, исходя из разнящихся данных, приходится 15–30% случаев [5–7]. В случае неподтвержденной или маловероятной бактериальной природы воспаления рекомендуется использование симптоматических препаратов и местных антисептических средств [8, 9]. Тем не менее начальные проявления большинства воспалительных процессов глотки схожи по симптомам (гипертермия, боль, дискомфорт, першение в горле) и по данным фарингоскопического осмотра (гиперемия, отек). В таких случаях первичная диагностика бывает затруднена, для окончательного диагноза требуются лабораторно-инструментальные методы исследования, привлечение специалистов из других областей, а иногда и просто время, за которое продромальная стадия инфекционного процесса перейдет в основную.

В данной статье мы хотим кратко, с позиции оториноларингологов, представить несколько наблюдений больных, обратившихся к нам с сочетанной патологией глотки, гортани и риноорбитальной зоны.

Цель исследования – демонстрация дифференцированного подхода к диагностике и лечению сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны в рамках междисциплинарного взаимодействия специалистов на основании клинических наблюдений пациентов.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились несколько пациентов. Все они первично обратились за консультацией

оториноларинголога, миновав терапевта или педиатра. В обследование больных входил стандартный оториноларингологический осмотр (отоскопия, передняя риноскопия, фарингоскопия), дополнительно при необходимости применялись эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, трансназальная видеофибrolарингоскопия, лабораторные методы диагностики (метод полимеразной цепной реакции и микробиологическое исследование материала, собранного с поверхности слизистой оболочки глотки; серологическое исследование крови пациентов), привлечены врачи – инфекционисты, офтальмологи.

Результаты

Клинический случай №1

Пациентка 18 лет. Жалобы: в течение нескольких недель – на ощущение уплотнения в области левой миндалины. При фарингоскопии на верхнем полюсе левой небной миндалины обнаружен безболезненный при пальпации дефект, похожий на глубокую эрозию, окруженную зоной пролиферативного воспаления (рис. 1). Со стороны полости носа отмечались воспалительные процессы слизистой оболочки. Учитывая атипичную картину и данные анамнеза, решено взять мазок методом полимеразной цепной реакции на *Treponema pallidum*, результат положительный. Описанные выше фарингоскопические изменения соответствовали твердому шанкру, который при локализации на миндалине проявляется в виде язвы, отечно-воспалительных явлений. Жалобы варьируют от дискомфорта при глотании до выраженного болевого синдрома [10].

В данной ситуации врач-оториноларинголог стал первым специалистом, запустившим диагностический поиск, а установление окончательного диагноза и назначение необходимого лечения потребовали привлечения врача-дерматовенеролога.

Диагноз – «первичный сифилис ротоглотки. Острый ринит».

Рис. 1. Первичный сифилис ротоглотки. Oropharyngeal syphilis.**Рис. 2. Лептотрихоз ротоглотки. Oropharyngeal leptotrichosis.**

Помимо терапии, назначенной дерматовенерологом, пациентке для предупреждения развития более выраженного воспалительного процесса и вторичного инфицирования эрозированных участков миндалины иной флорой рекомендовано орошение ротоглотки антисептическим средством – аэрозолем Митрасептин®-ПРО. Купирование отека слизистой оболочки проводили с помощью интраназального введения спрея с действующим веществом ксилонметазолин. Отмечалась положительная динамика лечения.

Клинический случай №2

Пациент 14 лет. Жалобы – на дискомфорт и зуд в горле, нарушение носового дыхания. В анамнезе имеет длительный курс антибиотикотерапии по поводу обострения хронического тонзиллита, хронический гастрит (тип В). При фарингоскопии на верхнем полюсе левой небной миндалины, передней левой и задних небных дужках обнаружены конусовидные белые элементы (рис. 2). По результатам микробиологического исследования выявлена *Leptothrix buccalis*, бактерия-сапрофит ротовой полости, при определенных условиях вызывающая развитие лептотрихоза. Возникновению лептотрихоза способствуют дисбиоз, системные заболевания крови, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, он-

Рис. 3. Афтозный стоматит. Aphthous stomatitis.

кологические заболевания, заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), продолжительная антибактериальная терапия. Ведущий клинический признак: образование конусовидных выростов плоского эпителия поверх лимфаденоидной ткани вследствие гиперкератоза [11, 12].

Лечение лептотрихоза занимает продолжительное время, до нескольких месяцев, поэтому в целях минимизации влияния предрасполагающих факторов пациент направлен к гастроэнтерологу, предписавшему повторный курс эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*. В дальнейшем консервативное лечение привело к заметному улучшению фарингоскопической картины.

Диагноз – «хронический тонзиллит. Лептотрихоз. Хронический гастрит. Острый ринит».

Консервативная терапия состояла из следующих звеньев: использование топического деконгестанта, орошение ротоглотки антисептиком Митрасептин®-ПРО, прием пробиотиков, а также иммуностимулирующего препарата (местного применения) бактериального происхождения, включающего поливалентный антигенный комплекс, смесь лизатов бактерий (состав соответствовал возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в полости рта и глотки). Отмечалась положительная динамика лечения.

Клинический случай №3

Пациент 7 лет. Обратился с жалобами на умеренную боль в горле, зуд в области глаза, слизистые выделения из полости носа в течение нескольких дней. При фарингоскопии выявлены гиперемия и афты передних небных дужек и на небе слева (рис. 3). Учитывая фарингоскопическую картину, пациент направлен на консультацию врача-инфекциониста. По рекомендации инфекциониста проведена лабораторная диагностика герпес-вирусных инфекций, выявлены герпес-вирусы I и VI типов. На фоне проводимого консервативного лечения местный процесс купирован, дальнейшее наблюдение осуществлялось врачом-инфекционистом.

Диагноз – «афтозный стоматит. Персистирующая герпес-вирусная инфекция I и VI типа. Острый ринит. Острый конъюнктивит».

Со стороны оториноларинголога пациенту назначены орошение ротоглотки аэрозолем антисептика Митрасептин®-ПРО, а также топические деконгестанты. Отмечалась положительная динамика лечения.

Рис. 4. Инфекционный мононуклеоз (герпес-вирус IV типа). Human herpesvirus 4 (HHV-4).



Клинический случай №4

Пациент 13 лет. Жалобы: субфебрильная температура, затруднение носового дыхания, боль в горле, гнойные выделения из правого глаза, дисфония вплоть до афонии, кашель при приеме жидкой пищи. При передней риноскопии патологических изменений слизистой и отделяемого не выявлено, носовое дыхание резко затруднено. При фарингоскопии – гиперемия стенок зева, обширные наложения грязно-белого цвета на миндалинах (рис. 4). С целью уточнения причины нарушения носового дыхания по стандартной методике проведено эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки: выявлена отечная лимфаденоидная ткань глоточной миндалины, покрытая аналогичными грязно-белыми наложениями, перекрывающая просвет хоан более чем на 2/3. Также выполнена трансназальная видеоларингоскопия с оценкой глотания: выявлены правосторонний парез гортани, микроаспирация жидкого болюса (рис. 5). Проведен осмотр регионарных лимфоузлов – все они увеличены, безболезненны, не спаяны с окружающей клетчаткой. В дальнейшем лабораторно подтверждено наличие вируса Эпштейна–Барр. Пациент направлен к инфекционисту и офтальмологу для дальнейшего лечения.

Диагноз – «инфекционный мононуклеоз. Гипертрофия аденоидов 3–1-й степени. Аденоидит. Правосторонний острый дакриоцистит. Инфекционно-токсический правосторонний парез гортани».

В связи с состоянием гортани пациент проходил курс нейрореабилитационной реабилитации. По поводу аденоидита интраназально применялся топический антибактериальный препарат. Проводилось 4-кратное орошение ротоглотки аэрозолем Митрасептин®-ПРО по 3–4 раза в сутки в течение 10 дней. Отмечалась положительная динамика лечения.

Клинический случай №5

Пациент 16 лет. В анамнезе: несколькими месяцами ранее имелся эпизод перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), наблюдение у врача-оториноларинголога по поводу хронического тонзиллита. Присутствовали жалобы на боль в горле, парестезии и покалывания в языке, нарушение вкусовых ощущений, слизисто-гнойные выделения из полости носа. В течение нескольких дней отме-

Рис. 5. Инфекционно-токсический правосторонний парез гортани.



Рис. 6. Обострение хронического тонзиллита.



чалась фебрильная температура тела. В ходе диагностики выявлены антитела класса G к вирусу герпеса I и II типов. По результатам микробиологического обследования выявлено присутствие β -гемолитического стрептококка группы А. Рентгенологическое исследование околоносовых пазух во фронтальной проекции указывало на наличие уровня жидкости в верхнечелюстных пазухах. По результатам общего анализа крови выявлены лейкоцитоз, повышение СОЭ. При фарингоскопии – гиперемия слизистой оболочки глотки, миндалин, расширенные лакуны (рис. 6).

Диагноз – «обострение хронического тонзиллита, двусторонний верхнечелюстной синусит».

Лечение: топическая терапия включала интраназальные деконгестанты, орошение ротоглотки аэрозолем Митрасептин®-ПРО (4-кратное орошение по 3–4 раза в сутки в течение 10 дней), системно использовался Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (по 875 мг/125 мг 2 раза в сутки 7 дней). Отмечалась положительная динамика лечения.

Обсуждение

Диагностика и лечение различной сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны относятся к компетенции как врачей-оториноларингологов, так и терапевтов, педиатров и врачей-инфекционистов, офтальмологов.

Однако большинство пациентов при боли в горле, нарушении носового дыхания, дисфонии, сочетанных офтальмологических и ринологических симптомах любой этиологии обращаются к наиболее доступному в рутинных

условиях врачу, а именно участковому терапевту, педиатру, реже – к оториноларингологу. Таким образом, любой ЛОР-специалист может столкнуться с сугубо инфекционным заболеванием, а участковый терапевт – с какой-либо хирургической патологией ЛОР-органов, орбитальной зоны.

Отдельным вопросом, требующим углубленного изучения, является специфичность лечения сочетанной патологии глотки, гортани и риноорбитальной зоны. Приведенные клинические примеры отражают течение так называемой коинфекции, а именно сочетанного инфекционного процесса, вызванного различными возбудителями (вирусы, бактерии, грибы и др.). Коинфекции являются актуальной медико-экономической проблемой, до 17% людей во всем мире ежегодно страдают от данной патологии. Наиболее частые коинфектанты – бактерии и вирусы, ассоциация которых способствует осложнению течения заболевания. Немаловажными для понимания актуальности указанного являются следующие факты: более 30 млн человек в Российской Федерации ежегодно переносят острую респираторную инфекцию, 65% из них – бактериально-вирусную коинфекцию, а частота развития осложнений достигает 69% [13–16].

Учитывая особенности течения заболеваний, представленных в клиническом примере, потребовалось прибегнуть к назначению пациентам сочетанной терапии топическим антисептическим средством Митрасептин®-ПРО (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний) совместно с системным антибактериальным препаратом Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС.

Митрасептин®-ПРО при местном применении оказывает: вирулицидное действие, предотвращая проникновение вируса в клетки организма, фунгицидное действие даже в отношении резистентных к антимикотикам грибов, бактерицидное действие даже против полирезистентных к антибиотикам госпитальных штаммов. При топическом использовании в сочетании с антибиотиками препарат расширяет спектр активности противомикробной терапии, повышает эффективность антибактериальной терапии (особенно β -лактамной группы), увеличивая проницаемость микробной клеточной стенки для антибиотиков [17].

Можно отметить явные преимущества совместного применения препаратов Митрасептин®-ПРО и Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС, повышающие шансы пациента на выздоровление. Согласно инструкции Митрасептин®-ПРО уничтожает бактерии, вирусы и грибы, снижает резистентность возбудителей к противомикробным препаратам и подавляет ее формирование при применении с β -лактамами. Добавление аэрозоля Митрасептин®-ПРО к системным антибиотикам способствует усилению эффективности и универсальности терапии даже при коинфекции. Именно сочетанная терапия снижает риск рецидива, улучшая прогноз течения заболевания. Митрасептин®-ПРО при местном применении предотвращает дальнейшую колонизацию микроорганизмами воспаленной слизистой оболочки, предотвращает негативное влияние антибиотиков на клетки иммунной системы, способствует более эффективному иммунному ответу на инфекцию за счет локального усиления активности фагоцитов, что ускоряет элиминацию патогенов. Механизм бактерицидного, противовирусного и противогрибкового действия препарата Митрасептин®-ПРО хорошо известен. Суперкапсид вирусов и клеточная стенка грибов выполняют стабилизирующую и защитную функции, обеспечивая жизнедеятельность микроорганизмов. За счет положительного заряда Митрасептин®-ПРО способен взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами вирусного суперкапсида и клеточной стенки грибов. Средство уничтожает вирусы и грибы, разрыхляя и разрушая их внешнюю оболочку. Воздействие на бактериальную клетку

заключается в том, что препарат взаимодействует с фосфатными группами мембранных липидов, нарушая осмотическое равновесие в клетке, что в итоге приводит к ее гибели.

В свою очередь Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС является современным антибиотиком с улучшенными фармакокинетическими свойствами в форме диспергируемых таблеток, которые состоят из множества спрессованных микрочастиц, содержат действующее вещество и вспомогательные наполнители. Амоксициллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, обладающий активностью против многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Клавулановая кислота – ингибитор β -лактамаз, структурно родственная пенициллинам, обладает способностью инактивировать широкий спектр ферментов – β -лактамаз. К свойствам препарата относятся: быстрое высвобождение и оптимальное распределение действующего вещества при приеме таблетки, большая площадь контактной поверхности в кишечнике при всасывании, растворимость в воде с образованием суспензии, легкость и удобство дозирования, стабильность лекарственной формы при комнатной температуре.

Учитывая представленное, возможно выделить ряд преимуществ, которые имеют диспергируемые таблетки перед обычными формами суспензий и таблетированных антибактериальных препаратов [18–20]:

- равномерное нарастание и достижение более высокого уровня концентрации препарата в крови – высокая биодоступность;
- больше действующего вещества всасывается в окне абсорбции – меньше остаточная концентрация препарата в ЖКТ;
- удобство применения в связи с отсутствием необходимости проглатывания крупных таблеток целиком;
- уменьшение времени нахождения препарата в ЖКТ – минимальное воздействие на микрофлору и слизистую оболочку кишечника;
- снижение риска ошибок дозирования (передозировки или использования меньшей дозы);
- не требует хранения в холодильнике в отличие от готовых суспензий.

Положительные стороны применения Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС: высокая клиническая эффективность препарата, прогнозируемое терапевтическое действие за счет абсорбции оптимальной дозы, возможность применения у пациентов с затрудненным глотанием, детей, пожилых и лежачих больных, меньшая частота развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ – хорошая переносимость лечения, удобство хранения препарата, а также снижение рисков (развитие нежелательных реакций, недостаточный терапевтический эффект) [18–20].

Заключение

В целях повышения качества диагностики, маршрутизации и лечения пациентов с сочетанной патологией глотки, гортани и риноорбитальной зоны необходимо развивать междисциплинарное взаимодействие, создавать условия для расширения профессиональной эрудиции врачей, занимающихся проблемами патологии одних и тех же анатомических областей. Рациональная и эффективная терапия подобных заболеваний, особенно со сложным и нестандартным клиническим течением, основывается на комплексном использовании препаратов с различными свойствами, охватывающими весь спектр патогенеза данных состояний, что в настоящем исследовании продемонстрировано сочетанным применением топического средства Митрасептин®-ПРО и системного антибиотика Амоксициллин+Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС.

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 пациентов 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.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» №180 от 17 декабря 2018 г. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (protocol №180 of 17.12.2018). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- Поляков Д.П. Принципы антибактериальной терапии стрептококкового тонзиллофарингита. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):83-8 [Polyakov DP. Principles of antibacterial therapy of streptococcal tonsillopharyngitis. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):83-8 (in Russian)].
- Свиштушкин В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей. *РМЖ*. 2005;13(4):216-9 [Svistushkin VM. Empiricheskaia antibakterial'naia terapiia pri ostrykh vospalitel'nykh zabolevaniakh verkhnikh otdelov dykhatel'nykh putei. *RMZh*. 2005;13(4):216-9 (in Russian)].
- Sun J, Keh-Gong W, Hwang B. Evaluation of the etiologic agents for acute suppurative tonsillitis in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002;65(5):212-7.
- Dominguez O, Rojo P, de Las Heras S, et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(8):733-4.
- Brook I, Dohar JE. Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. *J Fam Pract*. 2006;55(12):1-11.
- Kanji K, Saati D, Rao GG, et al. Antibiotics for tonsillitis: should the emergency department emulate general practice? *J Clin Pathol*. 2016;69(9):834-6. DOI:10.1136/clinpath-2016-203808
- Sayyahfar S, Fahimzad A, Naddaf A, Tavassoli S. Antibiotic Susceptibility Evaluation of Group A Streptococcus Isolated from Children with Pharyngitis: A Study from Iran. *Infect Chemother*. 2015;47(4):225-30. DOI:10.3947/ic.2015.47.4.225
- Котова Е.Н. Местная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(5):168-70 [Kotova EN. Topical therapy of oropharyngeal infectious and inflammatory diseases. *Current Pediatrics*. 2012;11(5):168-170 (in Russian)].
- Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. IDSA Guideline for GAS Pharyngitis, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;3:1-17.
- Блоцкий А.А. Поражение ЛОР-органов при специфических заболеваниях. Методическое пособие. Благовещенск, 2010; с. 96-101 [Blotskiy AA. Porazhenie LOR-organov pri spetsificheskikh zabolevaniakh. Metodicheskoe posobie. Blagoveshchensk, 2010; p. 96-101 (in Russian)].
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М. Руководство по практической оториноларингологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2011 [Pal'chun VT, Luchikhin LA, Magomedov MM. Rukovodstvo po prakticheskoy otorinolaringologii. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 2011 (in Russian)].
- Флейшер Г.М., Воронцова Э.Л., Фомичев И.В. Клинический случай проявления лептотрихоза языка. *Проблемы стоматологии*. 2014;6:24-6 [Fleisher GM, Vorontsova EL, Fomichev IV. Klinicheskii sluchai proiavlennia leptotrikhoza iazyka. *Problemy stomatologii*. 2014;6:24-6 (in Russian)].
- Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2018;22(1):29-42 [Balmazova IP, Malova ES, Sepiashvili RI. Virusno-bakterial'nyie koinfeksii kak global'naia problema sovremennoi meditsiny. *Vestnik Rossiiskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina*. 2018;22(1):29-42 (in Russian)].
- Griffiths EC, Pedersen AB, Fenton A, Petchey OL. The nature and consequences of coinfection in humans. *J Infect*. 2011;63(3):200-6.
- Tiseo G, Suardi LR, Giusti L, et al. Predictors and outcomes of respiratory bacterial coinfections in patients with COVID-19 admitted to hospital: An observational prospective study. *Respirology*. 2022;27(11):987-90.
- Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2016;20(1):375.
- Osmanov A, Farooq Z, Richardson MD, et al. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44(4):399-417.
- Мухина М.А., Леонова М.В. Новые пероральные лекарственные формы антибиотиков. *Лечебное дело*. 2012;1:16-22 [Mukhina MA, Leonova MV. New oral dosage forms of antibiotics. *Lechebnoie delo*. 2012;1:16-22 (in Russian)].
- Карпов О.И., Рязанцев С.В., Тихомирова И.А. Путь повышения эффективности и переносимости антибиотикотерапии при синусите у детей. *Детские инфекции*. 2006;5(3):53-6 [Karpov OI, Riazantsev SV, Tikhomirova IA. Put' povysheniia effektivnosti i perenosimosti antibiotikoterapii pri sinusite u detei. *Detskie infektsii*. 2006;5(3):53-6 (in Russian)].
- Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3-4):81-91 [Zyrianov SK, Baibulatova EA. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):81-91 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Терапия тонзиллофарингитов: преимущества комплексного подхода

С.В. Рязанцев[✉], Г.С. Мальцева, С.С. Высоцкая

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

Аннотация

Проблема боли в глотке продолжает оставаться в центре внимания ученых и практических врачей на протяжении многих десятилетий. Несмотря на появление современных методов диагностики и лечения, проблема фарингоалгии далека от своего решения. В настоящее время установлено, что более 500 возможных этиологических факторов могут быть причиной фарингоалгии, однако ведущее место занимают воспалительные заболевания глотки и небных миндалин. С учетом широкого распространения данной нозологии среди населения и высокого риска развития осложнений, особенно в детском возрасте, вопросы, связанные с поиском эффективных схем терапевтического лечения и способов предупреждения развития осложнений, по-прежнему актуальны. Определенно, лечение должно быть безопасным, комплексным, обоснованным и индивидуально подобранным в каждом конкретном случае. Вовремя начатая адекватная терапия позволяет избежать развития неблагоприятных последствий, сократить сроки лечения и улучшить качество жизни пациента. А для врача крайне важно знать различия в клинической картине фарингоалгии, вызванной разными типами микроорганизмов: бактериями, вирусами или грибковой флорой, так как эти различия будут определяющими в дальнейшей тактике лечения пациента. Статья освещает вопросы комплексного использования лизиновой соли кетопрофена в местной и системной формах. Охарактеризованы параметры болеутоляющего и противовоспалительного действий лизиновой соли кетопрофена, а также предложена новая схема терапии воспалительных заболеваний глотки в рамках одной молекулы. В статье также уделено внимание профилактике осложнений и рецидивов, рассмотрены преимущества препарата пидотимода в иммуномодулирующей терапии.

Ключевые слова: фарингоалгия, инфекционно-воспалительные заболевания глотки, острый тонзиллофарингит, топическая терапия, противовоспалительная терапия, лизиновая соль кетопрофена, нестероидные противовоспалительные препараты, пидотимод

Для цитирования: Рязанцев С.В., Мальцева Г.С., Высоцкая С.С. Терапия тонзиллофарингитов: преимущества комплексного подхода. Consilium Medicum. 2023;25(9):596–602. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202407

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Therapy of tonsillopharyngitis: advantages of an integrated approach. A review

Sergey V. Ryazantsev[✉], Galina S. Maltseva, Svetlana S. Vysockaya

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

Abstract

The problem of pain in the pharynx continues to be the focus of attention of scientists and practitioners for many decades. Despite the emergence of modern methods of diagnosis and treatment, the problem of pharyngoalgia is far from being solved. It has now been established that more than 500 possible etiological factors can be the cause of pharyngoalgia, but the leading place is occupied by inflammatory diseases of the pharynx and palatine tonsils. Taking into account the wide distribution of this nosology among the population and the high risk of complications, especially in childhood, the issues related to the search for effective therapeutic regimens and ways to prevent the development of complications are still relevant. Definitely, the treatment should be safe, comprehensive, justified and individually selected in each case. Adequate therapy started in time allows avoiding the development of adverse effects, reducing the treatment time and improving the patient's quality of life. And for a doctor, it is extremely important to know the differences in the clinical picture of pharyngoalgia caused by different types of microorganisms: bacteria, viruses or fungal flora, since these differences will be decisive in the further tactics of treating the patient. This article is devoted to highlighting the issues of the complex use of the lysine salt of ketoprofen in local and systemic form. The parameters of the analgesic and anti-inflammatory action of the lysine salt of ketoprofen are characterized, and a new scheme for the treatment of inflammatory diseases of the pharynx within a single molecule is proposed. The article also pays attention to the prevention of complications and relapses, and discusses the advantages of the drug pidotimod in immunomodulatory therapy.

Keywords: pharyngoalgia, infectious and inflammatory diseases of the pharynx, acute tonsillopharyngitis, topical therapy, anti-inflammatory therapy, lysine salt of ketoprofen, non-steroidal anti-inflammatory drugs, pidotimod

For citation: Ryazantsev SV, Maltseva GS, Vysockaya SS. Therapy of tonsillopharyngitis: advantages of an integrated approach. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):596–602. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202407

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Рязанцев Сергей Валентинович** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР». E-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1710-3092

Мальцева Галина Семеновна – д-р мед. наук, ученый секретарь ФГБУ «СПб НИИ ЛОР», засл. работник здравоохранения РФ. E-mail: g.s.maltseva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0670-9566

Высоцкая Светлана Сергеевна – зам. зав. отд., врач-оториноларинголог ФГБУ «СПб НИИ ЛОР». E-mail: s-ultraviolet@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9976-3830

[✉]**Sergey V. Ryazantsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: professor.ryazantsev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1710-3092

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

Svetlana S. Vysockaya – Deputy Head of the Department, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: s-ultraviolet@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9976-3830

Введение

Проблема боли в глотке продолжает оставаться в центре внимания ученых и практических врачей на протяжении многих десятилетий. Несмотря на появление современных методов диагностики и лечения, проблема фарингоалгии далека от своего решения.

К причинам, обуславливающим боли в глотке, более характерным для взрослых пациентов, можно отнести психопатические состояния (истерия, неврастения), остеохондроз с преимущественным поражением шейного отдела позвоночника (на уровне $C_{IV}-C_{V}$), органические поражения головного мозга, железодефицитные состояния, боль, связанную с воспалением шилоподъязычной связки, во всех возрастных группах не стоит упускать из вида онкологические процессы глотки, языка [1, 2]. Однако наиболее частой причиной боли в горле являются воспалительные заболевания. Так, согласно данным, в мире до 1060 млн (>13%) человек в год переносят воспалительные заболевания глотки. Среди населения Российской Федерации регистрируется более 450 млн случаев в год (>3 раз на человека в год) [3, 4].

Этиология боли в горле

В настоящее время установлено, что более 500 возможных этиологических факторов могут быть причиной фарингоалгии, однако ведущее место занимают острые воспалительные заболевания глотки и небных миндалин [4].

Воспалительные процессы, протекающие в лимфоидном кольце Вальдейера–Пирогова, занимают первое место как по частоте возникновения фарингоалгии, так и по разнообразию вызывающих патогенных факторов не только у взрослых, но и, что особенно важно, у детей. В частности, воспалительные заболевания лимфоидного кольца глотки составляют в структуре ЛОР-патологий более 30% случаев. Элементы лимфоглоточного кольца играют существенную роль в структуре общей иммунной системы организма. Это объясняется тем, что включения лимфоидной ткани расположены в области перекреста дыхательных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, где высок риск травматизации и инфицирования [5].

Однако доля нозологий, вызванных персистенцией бактериальной флоры, составляет всего лишь от 4–6 до 15,8% случаев, а в общей структуре заболеваемости – 5–10% [6, 7].

Ведущими причинами фарингоалгии являются вирусные агенты, а также представители атипичной флоры (рис. 1). Наиболее часто возбудителями острого тонзиллофарингита становятся респираторные вирусы – аденовирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус парагриппа, респираторно-синциальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус и др. [9].

Клиническая картина

Чувство дискомфорта и/или боли в горле является наиболее частым симптомом при заболеваниях верхних дыхательных путей и глотки. Согласно эпидемиологическим данным эта жалоба входит в тройку наиболее частых симптомов, с которыми пациенты обращаются к врачам первичного звена [10].

Для врача крайне важно знать различия в клинической картине фарингоалгии, вызванной разными типами микроорганизмов: бактериями, вирусами или грибковой флорой, так как эти различия будут определяющими в дальнейшей тактике лечения пациента. Ведущим дифференциально-диагностическим признаком является причина усиления боли. Основная жалоба при бактериальном воспалении – дискомфорт или боль в горле, усиливающиеся при глотании. При неосложненном течении, как правило, боль имеет симметричный характер. При реактивном отеке паратонзиллярной клетчатки возможна иррадиация в ухо, усиливающаяся при глотании. Напротив, на фоне ви-

русной инфекции при «пустом» глотке пациенты отмечают ощущение инородного тела, дискомфорт, сухость.

Пациентам с ведущим бактериальным воспалительным агентом характерны проявления общей интоксикации: общая слабость, субфебрильная или фебрильная температура, цефалгия.

Общие жалобы у пациентов с вирусными процессами в глотке могут отсутствовать или быть слабовыраженными. Для правильной диагностики крайне важно оценить характерную фарингоскопическую картину, которая может включать отечность лимфоидной ткани, гиперемию небных дужек, небных миндалин, задней стенки глотки, наличие и характер налета на небных миндалинах, регионарный лимфаденит. В детском возрасте у пациента иногда наблюдается петехиальная энантема. Данные проявления, как правило, носят симметричный характер.

При вирусной инфекции кроме описанных изменений в глотке часто диагностируются другие респираторные симптомы, в частности отделяемое из носа, постназальный затек, затруднение носового дыхания, конъюнктивит, дисфония, сухой непродуктивный кашель.

При фарингоалгии, вызванной грибковой флорой, на первое место выступают симптомы общей интоксикации. Боль в горле при глотании не имеет выраженной интенсивности, налет на миндалинах, как правило, распространяется за пределы небных дужек, может локализоваться на мягком небе и языке. Налет имеет творожистый характер. Грибковая флора чаще всего встречается у иммунокомпрометированных пациентов, лиц с вторичным иммунодефицитом, а также после длительного приема определенных групп лекарственных препаратов (ингаляционные глюкокортикоиды, цитостатики, системные антибиотики) [11].

Однако изолированная оценка наличия того или иного симптома не позволяет точно дифференцировать бактериальную, вирусную или грибковую этиологию заболевания. Поэтому основной задачей при назначении лечения пациентам с фарингоалгией является решение вопроса о необходимости системной антибактериальной терапии, которая абсолютно показана только при процессах, вызванных β -гемолитическим стрептококком группы А [12].

В течение последних десятилетий предложен ряд ориентировочных клинических и клинко-параклинических шкал для балльной оценки вероятности стрептококковой инфекции и, соответственно, определения показаний к системной антибактериальной терапии (шкалы Walsh, Breese, Centor). Наибольшее распространение получила шкала McIsaac. Тем не менее опыт использования подобных шкал продемонстрировал их относительную неточность.

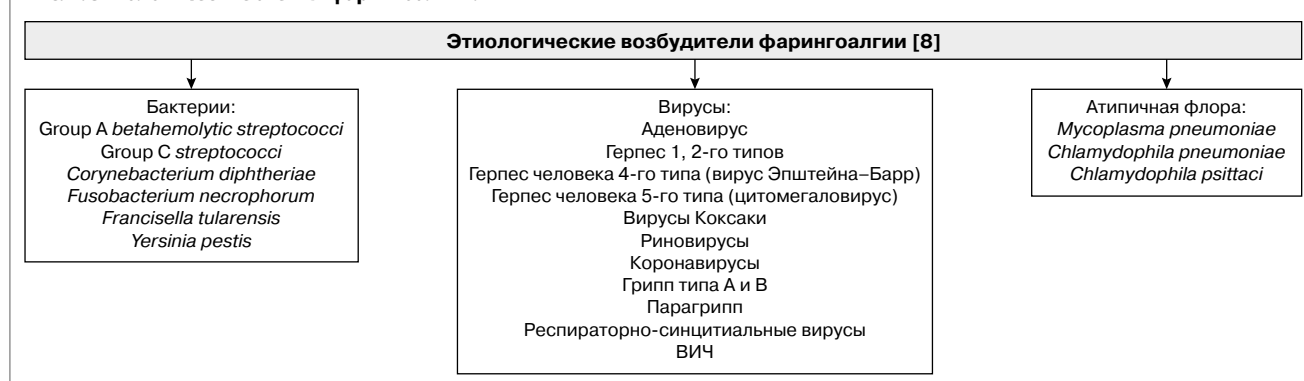
Лечение боли в горле

Независимо от этиологии фарингоалгии необходимо лечение, эффективно купирующее боль в горле, воспаление, а также предотвращающее развитие осложнений. Отсутствие патогенной флоры в глотке, в особенности β -гемолитического стрептококка группы А, исключает назначение антибактериальных препаратов. Необоснованное использование антибиотиков клинически не улучшает общее состояние пациента и негативно влияет на микробиоту глотки, может вызвать присоединение грибковой флоры, а также не предотвращает бактериальную суперинфекцию [8, 11, 13, 14].

Решить проблему в большинстве случаев позволяет использование топических антибактериальных, антисептических и анальгетических средств. Топическая антибактериальная терапия может приводить к развитию антибиотикорезистентности на местном уровне. Исходя из этого к препаратам топического действия предъявляются высокие требования, исключающие развитие резистентности.

При назначении местных антисептиков следует придерживаться разрешенной кратности приема и возрастных ограничений в связи с определенной токсичностью неко-

Рис. 1. Этиологические агенты фарингоалгии.



торых из них и учитывать возможность развития аллергических реакций.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [12] клинически доказана обоснованность симптоматической системной терапии для купирования лихорадки и/или болевого синдрома (БС) нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в стандартных рекомендованных дозах. Рекомендуется также проведение терапии местными средствами для лечения острого тонзиллофарингита в виде полосканий, инсуффляций, ингаляций, а также таблеток и пастилок для рассасывания. В связи с этим стоит интересная клиническая задача найти местное и системное средство, которое обеспечивало бы комплексный подход в терапии фарингоалгии и исключало риск полипрагмазии.

Целью местной терапии является быстрое уменьшение выраженности БС и других воспалительных явлений, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки.

Боль является одним из ведущих симптомов, сопровождающих воспалительный процесс, развивающийся на слизистой оболочке глотки. Под действием патогенов происходит высвобождение значительного объема фосфолипидов, активирующих метаболизм арахидоновой кислоты, в результате их воздействия происходит разрушение мембран эпителиальных клеток. Простагландины, как известно, являются медиаторами боли и воспаления в организме человека. Синтез простагландинов контролируется ферментом циклооксигеназой (ЦОГ), участвующей в процессе превращения арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды, а затем в простагландин H₂.

Для купирования симптомов воспаления и уменьшения выраженности воспалительной реакции традиционно используют НПВП. Данная группа лекарственных средств обладает выраженным обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами.

Ярким представителем НПВП является лизиновая соль кетопрофена (ЛСК). Лекарственное средство представлено как в форме гранул для приема внутрь с системным действием, так и раствора для полоскания с местным действием. ЛСК является лекарственным средством с хорошей доказательной базой. Механизм действия препарата основан на сбалансированном неселективном ингибировании активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, что приводит к снижению образования эндопероксидов. Помимо этого ЛСК подавляет выработку лейкотриенов за счет ингибирования липоксигеназы, брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны, снижает активность цитокинов, преимущественно интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли, высвобождающихся при активации лейкоцитов, и нейтрофилов. Уникальный тройной механизм анальгетического эффекта ЛСК заключается в периферическом действии – описанной выше блокаде цикла арахидоновой кислоты, также, в результате проникновения через гемато-

энцефалический барьер, имеет два центральных действия, проявляющихся в снижении чувствительности болевых рецепторов в головном мозге, а также блокаде передачи болевого импульса в передних рогах спинного мозга [15, 16].

ЛСК в форме раствора для полоскания является хорошо изученным лекарственным средством с доказанной эффективностью, минимальным побочным действием, а также быстрым и качественным проникновением в ткани ротоглотки [17].

Это показано в проведенном рандомизированном одностороннем слепом исследовании, представленном группой итальянских ученых, по изучению эффективности и переносимости раствора ЛСК для местного применения по сравнению с бензидамина гидрохлоридом (БГ) при остром воспалении полости рта. Исследование проводилось для оценки анальгетической эффективности раствора ЛСК, используемого для полоскания горла.

В группу исследуемых включены 120 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 40 лет, получавших стоматологическое лечение. Все пациенты разделены на две равные группы по 60 человек. Первая группа получала в качестве противовоспалительной терапии раствор ЛСК в дозе 160 мг в 100 мл, другая группа – БГ по 15 мл, дважды в сутки в течение 7 дней. Были оценены возможности препаратов по облегчению боли и контролю агентов воспаления.

Исследование показало, что раствор ЛСК является эффективным средством местного применения для облегчения боли и контроля возбудителей воспаления. Каждая схема лечения в целом переносилась пациентами хорошо, не вызывала побочных действий. Но фактически на основании визуальной аналоговой шкалы Скотта–Хаскиссона при анкетировании пациентов обеих групп установлено, что фармакологическое действие ЛСК оказалось значительно лучше, чем БГ. Анальгетическая эффективность раствора ЛСК, используемого для полоскания горла, была более быстрой и продолжительной, чем у БГ [18].

Целью проведенного D. Passali и соавт. слепого многоцентрового рандомизированного исследования было так же сравнение эффективности и переносимости у пациентов с острым воспалением глотки составов для полоскания горла, содержащих в качестве противовоспалительного средства ЛСК и местный анестетик БГ. В параллельных группах пациенты получали БГ в объеме 15 мл (22,5 мг) или ЛСК 10 мл (160 мг), разведенную в 100 мл воды. Из 241 обследуемого пациента (120 получали ЛСК, 121 – БГ) 239 человек включены в исследование.

Обе группы использовали получаемый препарат для местной обработки горла (полоскание) 2 раза в день до купирования болевых симптомов или до 7 дней в случае отсутствия быстрой ремиссии. Физикальное обследование ротовой полости и оценку выраженности отека и гиперемии структур горла и лимфоидной ткани проводили через 3 дня лечения, а при отсутствии исчезновения симптомов – после ремиссии боли.

Различия между группами по продолжительности анальгетического эффекта после первой дозы используемого препарата и в динамике боли оказались статистически значимыми ($p=0,006$ и $0,017$ соответственно) в пользу ЛСК.

В результатах исследования сообщалось о побочных эффектах, связанных с использованием препаратов, таких как онемение тканей полости рта, ощущение покалывания в тканях полости рта, сухость во рту, жажда и тошнота. Однако значительно большая доля пациентов, получавших лечение БГ, сообщала о нежелательных явлениях – НЯ ($p=0,001$ для всех НЯ и НЯ, связанных с приемом препарата). В результате исследования установлено, что использование ЛСК оказывает значительно более продолжительное анальгезирующее действие при первом применении со значительно большей местной переносимостью, чем использование БГ у пациентов с фарингоалгией воспалительного и/или инфекционного происхождения [19]. В исследовании показано, что анальгетическая эффективность и продолжительность анальгетического действия ЛСК в виде раствора для местной обработки горла превышают аналогичные показатели БГ в 6 и 2 раза соответственно [19].

ЛСК – препарат, возможности системного применения которого также хорошо изучены. Системное использование возможно при боли в горле и для купирования БС в послеоперационной практике, что доказано исследованием по изучению эффективности обезболивания после радиоволновой тонзиллотомии у детей в возрасте от 6 до 18 лет, проведенным на базе кафедры детской оториноларингологии ФГОУ ДПО РМАНПО [20].

Противовоспалительный и анальгетический эффекты ЛСК превышают таковые диклофенака и ибупрофена на 22 и 35% соответственно [21, 22].

По сравнению с нимесулидом ЛСК в виде гранул в 2 раза эффективнее снижает БС у пациентов с острым фарингитом и/или ларинготрахеитом. Кроме того, ЛСК в течение 7–10 дней в 1,5 раза эффективнее, чем нимесулид, снижает отек и БС [23].

ЛСК демонстрирует быстрое начало действия: стойкая концентрация в плазме крови достигает пика через 15 мин (для сравнения: при использовании парацетамола, ибупрофена и нимесулида – через 30, 45 и 120 мин соответственно) [24].

Структура ЛСК в виде гранул обеспечивает быстроту действия, высокую степень проникновения в ткани, высокую эффективность и дополнительные преимущества по безопасности.

В России препараты ЛСК представлены под брендом ОКИ как в форме раствора для полоскания, так и в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь, а также в виде гранул, растворяемых во рту и не требующих запивания водой, – ОКИ АКТ.

Клинические рекомендации (КР306) учитывают применение при тонзиллофарингитах как местной, так и системной форм ЛСК [12].

Особый интерес вызывает возможность комбинированного применения в ЛОР-практике препаратов ЛСК, местную и системную формы которых можно сочетать и варьировать в рамках одной молекулы.

Применение препаратов с одним и тем же действующим веществом в комбинированной схеме не только усиливает эффективность терапии, но и позволяет избежать дополнительных рисков полипрагмазии.

Новая форма препарата – гранулы, растворяющиеся во рту (ОКИ АКТ), открывает дополнительные возможности для лечения ЛОР-патологий. Это ЛСК в дозировке 40 мг (соответствует 25 мг обычного кетопрофена).

Данный формат лекарственного средства – ородиспергируемые гранулы – известен как специалистам, так и паци-

ентам: данная форма используется в таких фармакологических группах препаратов, как, например, муколитики или пробиотики, и стала атрибутом современного ритма жизни. Данная инновационная лекарственная форма особенно актуальна для быстрого купирования боли. Благодаря ородиспергируемой лекарственной форме препарат начинает действовать уже через 5 мин и по анальгетической эффективности превосходит ибупрофен даже в максимальной дозировке [24].

Проведено исследование с однократной дозой ЛСК с участием 69 здоровых добровольцев (34 женщины и 35 мужчин, средний возраст $33,6 \pm 0,9$ года) по сравнению двух форм:

1) новой формы ЛСК в виде диспергируемых гранул 40 мг, которые принимаются без воды;

2) ЛСК в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь по 40 мг (1/2 саше 80 мг растворить в 240 мл воды).

Достоверно показано, что обе формы биоэквивалентны как по средней пиковой концентрации в плазме (C_{max} $2,77 \pm 0,82$ и $3,16 \pm 0,75$ мкг/мл соответственно), так и по степени абсорбции (площадь под кривой концентрации AUC $4,82 \pm 1,02$ и $4,62 \pm 1,08$ мкг/мл $\cdot$ ч соответственно). Фактически 90% оцениваемых параметров находились в пределах приемлемого диапазона биоэквивалентности 80–125% в соответствии с европейскими рекомендациями по исследованиям биоэквивалентности [24, 25].

Подчеркнем, что именно в области оториноларингологии данная форма представляет особый интерес из-за максимально быстрой доставки к месту воспаления, так как путь активного вещества, растворяемого слюной, с одной стороны, сопоставим с сублингвальным, а с другой стороны – с местным проникновением и в определенном смысле может добавлять преимущества таких способов доставки к схеме терапии.

Низкодозовый НПВП, такой как ОКИ АКТ, позволяет включить в схему лечения оптимальную минимальную эффективную дозу и при этом позаботиться о наибольшей эффективности такой дозировки. Так, при назначении ОКИ раствора для полоскания 2 раза в сутки (утром и вечером, желательно после еды) в случае сильно выраженной боли и отека в горле целесообразно дополнить лечение приемом 1 пакетика ОКИ АКТ сразу после каждого полоскания. Таким образом будет достигнут более устойчивый эффект на местном уровне при минимальном системном воздействии. Кроме того, ОКИ АКТ можно применять по требованию при развитии или усилении общей симптоматики воспалительного процесса – головной боли и/или скелетно-мышечного БС.

Как показывает практика, лечение острого тонзиллофарингита длится не более 5 дней. ОКИ АКТ, согласно инструкции по применению, также следует применять до 5 дней, что вполне согласуется с комбинированной схемой¹.

Для более выраженных случаев воспаления, сопровождающихся фебрильной температурой и/или выраженным БС и требующих более длительного курса и высокой дозировки, рекомендовано применять ОКИ гранулы 80 мг до 3 раз в сут.

ЛСК способна быстро проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать моментальное воздействие на центральную нервную систему, блокируя болевую симптоматику, а также снижая температуру. ЛСК (ОКИ), блокируя ЦОГ и снижая синтез простагландинов, предотвращает явления сенсibilизации.

Практически всегда воспалительная реакция связана с недостаточностью иммунной защиты. Бактериальные агенты расходуют специфические и неспецифические фак-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКИ АКТ. Режим доступа: https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006536/InstrImg_2023_02_02_1490518/c69d4e7a-5a42-47bc-a12d-1f3ac91586ff.pdf. Ссылка активна на 01.09.2023. Регистр лекарственных средств России. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/oki-akt-85335> Ссылка активна на 01.09.2023.

торы защиты, систему комплемента, которые имеются на поверхности слизистой оболочки.

Проявления недостаточности иммунной защиты наиболее явно регистрируются после перенесенной острой инфекции и частично влекут за собой формирование порочного круга, который обуславливает рецидивы респираторных инфекций [26].

Повторим, что наиболее частой формой воспаления слизистой оболочки глотки, как правило, является вирусное инфицирование, которое представляет первую фазу развития заболевания, затем присоединяется бактериальная флора. Заключительным этапом репликации вирусов становится процесс выхода вириона из клетки-хозяина, что сопровождается цитопатическим эффектом – прямым или опосредованным. Клетки, подвергшиеся такому воздействию, кардинальным образом нарушают физиологию самой слизистой оболочки, что проявляется уменьшением колонизационной резистентности, обусловленной уменьшением количества микроорганизмов, относящихся к бактериям антигенного профиля, таких как α - и γ -стрептококки. В результате уменьшаются колонии α - и γ -стрептококков, увеличивается количество представителей транзитной микрофлоры, обуславливающих развитие фарингеальной патологии.

Первичная и вторичная альтерация тканей лежит в основе развития воспалительной реакции. Первичная альтерация, являясь следствием прямого влияния патологического агента на слизистую, запускает каскад классической воспалительной реакции и приводит к развитию соответствующей клинической симптоматики. Возникающая в ответ вторичная альтерация обостряет реакцию воспаления.

В результате разрушения клеточных стенок происходит гибель клетки, сопровождающаяся высвобождением большого объема фосфолипидов, из которых образуется арахидоновая кислота – родоначальник воспаления. Существуют два основных пути превращения арахидоновой кислоты: циклооксигеназный, приводящий к синтезу простагландинов, и липоксигеназный, завершающийся образованием лейкотриенов. Именно простагландины обуславливают выраженность клинической симптоматики и остроту БС.

Таким образом, основными составляющими альтерации являются: повреждение клеток, внеклеточных структур, образование медиаторов воспаления.

Безусловно, респираторная вирусная инфекция оказывает местное и генерализованное супрессивное действие на иммунную систему, что в некоторых случаях ставит вопрос о необходимости иммунокоррекции [27, 28].

Иммуномодулирующим средством, имеющим направленное действие как на вирусные, так и на бактериальные и грибковые агенты, является пидотимод. С точки зрения клинической микробиологии незавершенная фагоцитарная реакция – прямой путь к хроническому воспалению. Одним из наиболее безопасных, но эффективных средств с иммуномодулирующей активностью является пидотимод (Имунорикс). Включение в схему лечения пациента с фарингоалгией различного генеза данного средства потенцирует регулирование созревания дендритных клеток, что позволяет реализовать деликатную физиологическую иммуномодуляцию, приводящую к регрессу клинической симптоматики.

Как следует из исследования, проведенного F. Capsoni и соавт., а позднее подтвержденного двумя независимыми группами ученых, пидотимод повышает активность макрофагов, увеличение фагоцитарного индекса и числа фагоцитирующих клеток, что отмечалось уже на 3-й день терапии. Результат выражался в синтезе рецепторов, необходимых для взаимодействия клеток в процессе иммунного ответа, в том числе в синтезе важных цитокинов, определяющих направленность иммунного ответа.

Данные экспериментальных исследований подтверждают истинный иммуномодулирующий эффект пидотимода,

а именно воздействие на нарушенные функции иммунной системы [29–33], а также естественные киллеры (NK-клетки), которые обеспечивают противовирусный и противоопухолевый иммунитет [34, 35].

Заключение

Удобство использования, широкие терапевтические возможности и хорошая переносимость позволяют рекомендовать ЛСК для широкого применения у больных с острыми инфекционными процессами в глотке, в том числе в детском возрасте. Препарат ОКИ можно рекомендовать в качестве препарата выбора для лечения заболеваний, протекающих с фарингоалгией. Улучшенный профиль безопасности раствора ОКИ для полоскания и отсутствие взаимодействия с другими препаратами делает возможным его применение в составе комбинированной терапии совместно с другими лекарственными средствами.

Включение системных форм ЛСК в терапию наряду с местной формой поможет пациенту быстрее избавиться от неприятных симптомов боли в горле, в том числе сопряженных с головной и мышечной болью, лихорадкой. Такая комбинация позволяет улучшить общее самочувствие, предотвратить осложнения и хронизацию воспалительных процессов, повысить качество жизни пациента в ходе терапии. При этом наличие разных форм выпуска и дозировок одного активного вещества позволяет персонализированно подходить к каждому пациенту с учетом его конкретной клинической картины и особенностей здоровья.

Включение в схему лечения фарингоалгии препарата пидотимод (Имунорикс) позволяет реализовать деликатную физиологическую иммуномодуляцию, приводящую к регрессу клинической симптоматики, в результате оказывает модулирующее действие на функциональную активность фагоцитов респираторного эпителия, повышая активность макрофагов.

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. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Оборкин В.Ю. Симптом боли в горле в педиатрической практике. Учебное пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2019 [Karpova EP, Tulupov DA, Oborkin VYu. Symptom boli v gorle v pediatricheskoj praktike. Uchebnoe posobie. M.: FGBOU DPO RMANPO (in Russian)].
2. Анготоева И.Б., Мушьян И.А. Боль в горле и ее причины. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):17-21 [Angotoeva IB, Mushyan IA. Sore throat and its causes. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(3):17-21 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-3-17-21
3. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Боль в горле. Современные подходы к лечению. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(4):35-9 [Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. Sore throat. Recent trends in treatment. *Vestn Otorinolaringol*. 2020;85(4):35-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208504135

4. Шахова Е.Г., Бакумова О.Р. Боль в горле: современные аспекты этиологии, диагностики и лечения. *Фарматека*. 2011;5:62-5 [Shakhova EG, Bakumova OR. Sore throat: modern aspects of etiology, diagnosis and treatment. *Pharmateka*. 2011;5:62-5 (in Russian)].
5. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Рязанцев С.В., Павлова С.С. Воспалительные заболевания глотки у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):51-7 [Drozdova MV, Preobrazhenskaya YuS, Ryzantsev SV, Pavlova SS. Inflammatory diseases of the pharynx in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(1):51-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-1-51-57
6. Нарбаев З.К., Сайдакбаров А.Ж. Этиология и патогенез хронического тонзиллита. *Экономика и социум*. 2022;2(93):784-7 [Narbaev ZK, Saidakbarov AZh. Etiology and pathogenesis of chronic tonsillitis. *Economy and Society*. 2022;2(93):784-7 (in Russian)].
7. Анготоева И.Б., Магомедова М.М. Анализ микробиоты с поверхности небных миндалин у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):8-15 [Angotoeva IB, Magomedova MM. Analysis of the microbiota of the surface of the tonsils in patients with laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(1):8-15 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-1-8-15
8. Карпищенко С.А., Алексеев С.И., Дроздова М.В., Баранская С.В. Возможности местной терапии боли в горле у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):72-9 [Karpishchenko SA, Alekseenko SI, Drozdova MV, Baranskaya SV. Local treatment options for sore throat in children. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):72-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-18-72-79
9. Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста. *Российская оториноларингология*. 2022;21(5):19-26 [Drozdova MV, Lariionova SN, Tyrnova EV. Evaluation of nasopharyngeal microbiota role in development of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in young children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(5):19-26 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-5-19-26
10. Рязанцев С.В., Калыпин Д.Д. Применение комбинированных препаратов нового поколения как компонент комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки. *Медицинский совет*. 2018;(20):55-7 [Ryzantsev SV, Kalyapin DD. The next-generation combination drugs as part of the comprehensive therapy for inflammatory diseases of the pharynx. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(20):55-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-20-55-57
11. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Топоркова Л.А., Карпова О.Ю. Возможности топических этиотропных препаратов в лечении больных острым тонзиллофарингитом. *РМЖ*. 2018;10(II):97-102 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA, Karpova OYu. Possibilities of topical etiotropic drugs in the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2018;10(II):97-102 (in Russian)].
12. Клинические рекомендации (КР 306) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит) 2021 г.» [Clinical recommendations (KR 306) of the Ministry of Health of the Russian Federation "Acute tonsillitis and pharyngitis (Acute tonsillopharyngitis) 2021" (in Russian)].
13. Мальцева Г.С., Карпищенко С.А. Роль фитотерапии в лечении хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2020;(6):36-43 [Maltseva GS, Karpishchenko SA. The role of herbal medicine in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(6):36-43 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-6-36-43
14. Захарова И.Н., Геппе Н.А., Сугян Н.Г., и др. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):102-17 [Zakharova IN, Geppe NA, Sugyan NG, et al. Topical etiotropic drugs in therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):102-17 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-1-102-117
15. Гуров А.В., Мужичкова А.В., Юшкина М.А. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Лечебное дело*. 2021;3:23-8 [Gurov AV, Muzhichkova AV, Yushkina MA. An Integrated Approach to Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract. *General Medicine*. 2021;3:23-8 (in Russian)]. DOI:10.24412/2071-5315-2021-12356
16. Морозова С.В., Щенникова Е.С. Выбор эффективной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях глотки. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):21-4 [Morozova SV, Shchennikova ES. The choice of effective treatment for infectious and inflammatory diseases of the pharynx. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):21-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.11.200411
17. Natale F, deLorenzi C. The efficacy of and tolerance for ketoprofen lysine salt in solution for oropharyngeal use in inflammatory lesions of the oral cavity. *Stomatol de Minerve*. 1997;46(5):273-8.
18. Lauritano D, Spadari F, Salvato A. Efficacy of and tolerance to topical ketoprofen lysinate solution in acute inflammation of the mouth in orthodontic therapy. Randomized single blind study, with parallel groups, versus benzidamine hydrochloride. *Minerva Stomatol*. 2000;49(11-12):561-8.
19. Passali D, Volonte M, Passali GC, et al. Efficacy and safety of ketoprofen lysine salt mouthwash versus benzydamine hydrochloride mouthwash in acute pharyngeal inflammation: a randomized, single-blind study. *Clin Ther*. 2001;23(9):1508-18. DOI:10.1016/s0149-2918(01)80123-5
20. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Федотов Ф.А. Использование нестероидных противовоспалительных средств для купирования болевого синдрома после тонзиллотомии у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(5):48-51 [Karpova EP, Tulupov DA, Fedotov FA. The application of pain syndrome during the early postoperative period in the children following the surgical interventions on palatine tonsils. *Vestn Otorinolaringol*. 2017;82(5):48-51 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorinol201782548-51
21. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172-88.
22. Matsumo S, Kaneda K, Norhara Y. Clinical evaluation of ketoprofen (Orudis) in lumbago – a double-blind comparison with diclofenac sodium. *Br J Clin Pract*. 1981;35(7-8):266.
23. Bellussi L, Biagini C. Antiphlogistic therapy with ketoprofen lysine salt vs nimesulide in secretory otitis media, rhinitis/rhinosinusitis, pharyngitis/tonsillitis/tracheitis. *Note di Terapia Otorinolaringol*. 1996;46:49-57.
24. Panerai AE, Lanata L, Ferrari M, Bagnasco M. A New ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med*. 2012;12(4):159-67.
25. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dextketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD007355. DOI:10.1002/14651858.CD007355.pub2
26. Харламова Ф., Учайкин В., Кладова О., Бевза С. Применение препарата пидотимод при острой респираторной инфекции у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(2):27-33 [Kharlamova FS, Uchaikin VF, Kladova OV, Bevza SL. Pathogenetic Substantiation of Imunoriks Usage in the Case of Acute Respiratory Virus Infections (ARVI) in Sickly Children. *Current Pediatrics*. 2008;8(2):27-33 (in Russian)].
27. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Острые респираторные инфекции у детей: этиопатогенетические возможности современной терапии. *Медицинский совет*. 2014;(5):22-30 [Zaytseva SV, Zaytseva OV. Acute respiratory infections in children: etiopathogenetic possibilities of modern therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2014;(5):22-30 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-6-22-30
28. Zhao N, Liu C, Zhu C, et al. Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(10):803-18. DOI:10.1080/14787210.2019.1679118
29. Capsoni F, Minozio F, Ongari AM, et al. Evaluation of the kinetics of the immunomodulating activity of Pidotimod on human neutrophils. *Pharmacol Res*. 1992;26(2):172-3. DOI:10.1016/1043-6618(92)90650-z
30. Coppi G, Manzandro S. Experimental immunological screening tests on pidotimod. *Arzneimittel Forschung*. 1994;44(12A):1411-6.
31. Coppi G, Falcone A, Manzandro S. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice. *Arzneimittel Forschung*. 1994;44(12A):1417-21.
32. Taramelli D, Malabarba MG, Basilio N, et al. Effects of Pidotimod on macrophage functions in methylprednisolone-treated mice. *Arzneimittel Forschung*. 1994;44:1425-30.
33. Migliorati G, D'Adamo L, Coppi G, et al. Pidotimod stimulates natural killers and inhibits thymocyte cell death. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1992;14:737-48. DOI:10.3109/08923979209009231
34. Hu X, Zhang W, Wang L, et al. The detailed analysis of the changes of murine dendritic cells (DCs) induced by thymic peptide: pidotimod (PTD). *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(9):1250-8. DOI:10.4161/hv.20579
35. Zuccotti GV, Mameli C, Trabattini D, et al. Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2013;27(1):253-8.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Обострение хронической обструктивной болезни легких – обсуждение дискуссионных вопросов

А.А. Зайцев^{✉1,2}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

Аннотация

В публикации рассматриваются дискуссионные вопросы инфекционного обострения хронической обструктивной болезни легких. Эволюция терминологии обострения, роль вирусной инфекции и аэрополлютантов, биомаркеры и, конечно, режимы антибактериальной терапии – то, что объединяет исследователей и практических врачей в плане рационального ведения больных. Представлены клинические размышления об актуальных возбудителях обострений хронической обструктивной болезни легких и современные возможности терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антибактериальные препараты

Для цитирования: Зайцев А.А. Обострение хронической обструктивной болезни легких – обсуждение дискуссионных вопросов. Consilium Medicum. 2023;25(9):603–610. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202393

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: discussion of controversies. A review

Andrey A. Zaytsev^{✉1,2}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia

Abstract

The paper discusses the controversial issues of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Researchers and practitioners share a common understanding of rational patient management, which involves the evolution of exacerbation terminology, the impact of viral infection and air pollutants, the significance of biomarkers, and the appropriate antibiotic therapy regimens. Clinical reflections on the current causes of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and modern therapeutic options are presented.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antibacterial drugs

For citation: Zaytsev AA. Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: discussion of controversies. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):603–610. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202393

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является распространенной тяжелой прогрессирующей обструктивной патологией, с развитием обострений, которые в свою очередь являются наиболее частой причиной госпитализации и смерти пациентов [1–3]. Представляют интерес данные о распространенности ХОБЛ в разных странах. Например, в Испании 9–10% населения старше 40 лет страдают данным заболеванием [4]. Клиническое течение ХОБЛ ассоциировано с прогрессирующей одышкой, у части больных – с продуктивным кашлем, характеризуется эпизодами обострений, которые усугубляют эти симптомы. Как правило, наиболее проблемные обострения, требующие госпитализации и привлечения системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антибиотиков (АБ), наблюдаются у больных с выраженными нарушениями вентилиционной способности легких [3–8]. Таким образом, прогрессирующее ухудшение функции дыхания (снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) является надежным прогностическим маркером, указывающим на высокий риск повторных обострений [3–8].

Обострения ХОБЛ – основная причина смертности, а также расходования ресурсов здравоохранения и увеличения размеров социально-экономических затрат [7, 8]. Частые обострения ХОБЛ напрямую связаны с худшим качеством жизни пациентов, прогрессирующим снижением

вентиляционной способности легких и высоким риском госпитализации [3–8]. В свою очередь госпитальная смертность больных ХОБЛ весьма вариабельна – от 4 до 30% и, очевидно, ассоциирована с тяжестью обострения, развитием дыхательной недостаточности, пожилым возрастом и рядом сопутствующих процессов, например сердечной недостаточности, сахарного диабета, кахексии [1].

С точки зрения патофизиологии обострения связаны с локальным воспалением дыхательных путей, сопровождающимся в том числе гиперпродукцией секрета, отеком слизистой и нарушением газообмена. Но имеют место и системные проявления, о чем свидетельствует повышение биологических маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 и 8 [9].

Интересной является дискуссия по вопросу терминологии обострений ХОБЛ (табл. 1). Согласно глобальному руководству Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) и различным национальным рекомендациям под обострением заболевания понимают острое ухудшение состояния больного, связанное с появлением или усугублением таких симптомов, как одышка, продуктивный кашель с увеличением объема отделяемого секрета, изменением цвета мокроты. Это ухудшение выходит за рамки ежедневных колебаний состояния пациента и требует дополнительного лечения [2, 3, 8, 10, 11, 16]. Сто-

Информация об авторе / Information about the author

[✉]Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

[✉]Andrey A. Zaytsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

ит подчеркнуть, что подавляющее число более ранних определений сосредоточивались на клинических проявлениях – усугублении как одышки, так и объема выделяемой мокроты и ее гноистости, что подчеркивало роль острой инфекции в качестве основной причины развития обострений [12, 13].

С 2007 г., в частности в исследовании B. Celli и соавт., предпринимались попытки внести важные изменения в виде количественного определения выраженности одышки (от 0 до 10 по Визуальной аналоговой шкале) и добавления лабораторных параметров – уровня нейтрофилов периферической крови 9000 в 1 мкл и больше, эозинофилов крови 2% и больше и концентрации СРБ ≥ 10 мг/л – при отсутствии каких-либо клинических, рентгенологических и лабораторных маркеров, свидетельствующих об альтернативном процессе, например пневмонии или декомпенсации сердечной недостаточности [14].

Это весьма важно, так как подобные пациенты могут демонстрировать означенные клинические симптомы, имитирующие обострение ХОБЛ, и врачу необходимо тщательно проводить клиническую оценку с целью их исключения. В ряду патологических процессов, требующих оценки и дифференциальной диагностики с обострением ХОБЛ, фигурируют тромбоэмболия легочной артерии, декомпенсированная сердечная недостаточность, пневмония, пневмоторакс, эпизоды аритмогенных процессов (фибрилляция предсердий и др.) [2, 3, 7, 8]. Очевидно, что если усугубление респираторных симптомов у такого пациента связано с означенными процессами, то эта первопринципна выносится в диагноз, а клинический случай не следует определять как обострение ХОБЛ.

В большинстве публикаций фигурируют данные о том, что больные ХОБЛ переносят от 1 до 4 обострений в течение 1 года. Однако необходимо отметить, что существует большая индивидуальная вариабельность частоты обострений у разных пациентов с ХОБЛ. В том числе это связано с субъективной оценкой со стороны больного, например, ряд пациентов не придают значения кратким ухудшениям в состоянии, требующим дополнительной терапии. Весьма часто наблюдается череда подобного рода эпизодов, что требует тщательного анализа: это новое обострение или текущее, связанное с терапевтической неэффективностью? В данном контексте уместно привести данные испанского руководства [17], где фигурируют такие термины, как «терапевтическая неудача»¹ и «рецидив»². Соответственно под новым обострением целесообразно понимать ухудшение состояния больного с вновь возникшими респираторными жалобами, наблюдающееся более чем через 4 нед после предыдущего эпизода.

Наиболее опасным триггером развития обострения ХОБЛ является выраженность обструктивных нарушений, а фактором риска летального исхода – предыдущие госпитализации [18] и более 4 обострений в течение 1 года. Другие серьезные факторы – пожилой возраст и гиперпродукция бронхиального секрета (продуктивный кашель). В настоящее время этот вопрос активно изучается, и в ряду подобного рода триггеров уже фигурируют курсы антимикробных препаратов и системных ГКС, наличие сопутствующих заболеваний (сердечной недостаточности, сахарного диабета), а также недостаточность витамина D.

Поиск наиболее частых причин обострений ХОБЛ является до настоящего времени предметом жаркой дискуссии. Считается, что 80% из них инфекционные, вызваны разными бактериями или вирусами либо их ассоциацией, а в

Таблица 1. Эволюция определений обострения ХОБЛ [2, 7, 10–15]

Определение	Ссылка
Усиление или появление одышки, увеличение объема мокроты и/или ее гноистости	N. Anthonisen и соавт. [12]
Ухудшение симптомов ХОБЛ, требующее изменить обычное лечение, включая антимикробную терапию, короткие курсы пероральных стероидов и короткодействующих бронходилататоров	P. Paggiaro и соавт. [15]
Острое состояние, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки обычных ежедневных изменений и требует модификации лечения	R. Rodriguez-Roisin и соавт. [10]
Усиление любых двух основных симптомов или одного основного и одного второстепенного в течение двух дней подряд, первый из которых взят за день начала обострения	T. Seemungal и соавт. [13]
Альтернативное определение, включающее объективные параметры: одышка выше 4 баллов по Визуальной аналоговой шкале, тахипноэ больше 24 в мин, десатурация 4% и меньше, уровень СРБ > 10 мг/л	B. Celli и соавт. [14]
Эпизоды усиления респираторных симптомов – одышки, кашля, выделения мокроты и ее гноистости	J. Wedzicha и соавт. [11]
Острое ухудшение респираторных симптомов, требующее изменить привычную терапию	GOLD [2]

среднем 20% общего числа обострений имеют неинфекционную природу. В данном контексте упоминаются низкая приверженность (комплаентность) пациентов назначенной базисной терапии [19], неправильное использование техники ингаляции, ятрогенные причины – злоупотребление короткодействующими бронхолитиками.

Но в последние годы особый интерес вызывают исследования, посвященные роли аэрополлютантов в развитии обострений ХОБЛ [20]. Давно известно, что в разных регионах мира, где до сих пор в сельской местности для отопления применяют высушенный навоз (кизьяк), наблюдается высокая распространенность бронхообструктивных процессов, и, более чем вероятно, газ, выделяемый при горении, способен вызывать как хроническое, так и острое (обострение ХОБЛ) воспаление дыхательных путей.

Роль качества воздуха в развитых странах находится под пристальным вниманием, и признается, что даже краткосрочное воздействие основных загрязняющих веществ – монооксида углерода, диоксида азота, диоксида серы, триоксида и других связано с развитием обострения ХОБЛ [7, 21]. Мы уверены, что дискуссия по этим вопросам будет продолжаться, так как аэрополлютанты, очевидно, могут не только вызывать воспаление, но и повышать восприимчивость к инфекции, которая в итоге и определяет клинику обострения заболевания. Но с практической точки зрения важно, что контроль за качеством воздуха, включая индивидуальное использование различных очищающих систем и фильтров в домашних условиях, является потенциально полезным, уменьшающим частоту как неинфекционных, так и инфекционных обострений ХОБЛ.

Не менее серьезные дискуссии идут об инфекционных обострениях. Считается, что 30% из них имеет вирусную этиологию, а еще 20% смешанную – вирусно-бактериальную [22–24]. Соответственно, бактериальная инфекция присутствует в среднем в 1/2 случаев обострений ХОБЛ. У больных с нетяжелым обострением заболевания наиболее часто встречающимися микроорганизмами являются *Haemophilus influenzae* (20–30%), *Streptococcus pneumoniae* (10–15%) и *Moraxella catarrhalis* (10–15%) [22, 23]. В случае

¹Терапевтическая неудача – ухудшение симптомов, которое происходит во время самого обострения и требует дополнительного лечения. Среднее время восстановления составляет порядка 2 нед. У некоторых пациентов полный регресс симптомов наблюдается только через 4–6 нед.

²Рецидив – повторное ухудшение с появлением респираторных симптомов в период между завершением лечения по поводу обострения ХОБЛ и спустя 4 нед после него.

Таблица 2. Этиология обострений ХОБЛ

Значение, среди всех причин, %	Возбудители	Пропорция среди патогенов, %
Бактерии		
40–50	<i>H. influenzae</i>	20–30
	<i>S. pneumoniae</i>	10–15
	<i>M. catarrhalis</i>	10–15
	<i>P. aeruginosa</i>	5–10 при тяжелом течении ХОБЛ, у больных с бронхоэктазами и пр.
	<i>Enterobacteriaceae</i>	5–10 при тяжелом течении ХОБЛ
	<i>H. parainfluenzae</i>	Выделяют нередко, патогенетическое значение неясно
	<i>H. haemolyticus</i>	Выделяют нередко, патогенетическое значение неясно
	<i>S. aureus</i>	Выделяют редко, патогенетическое значение неясно
Вирусы		
30–40	Риновирусы	20–25
	Грипп	5–10
	Парагрипп	5–10
	Респираторно-синцитиальный вирус	5–10
	Коронавирусы (исключая SARS-CoV-2)	5–10
	Аденовирусы	3–5
Атипичные бактерии		
5	<i>C. pneumoniae</i>	3–5
	<i>M. pneumoniae</i>	1–2

тяжелых обострений, требующих госпитализации, наблюдается увеличение грамотрицательных микроорганизмов, в частности *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 2). Факторами риска инфицирования *P. aeruginosa* являются недавняя госпитализация, частые курсы АБ – 2 и больше за 1 год; ОФВ₁ <30% от должной величины, выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, частые курсы системных ГКС (больше 10 мг преднизолона в последние 2 нед), структурные изменения легких – бронхоэктазы [25, 26]. Атипичные микроорганизмы, *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae*, не являются частыми находками у пациентов с обострением ХОБЛ (в отличие от нетяжелой внебольничной пневмонии), их роль оценивается в 3–5% [2].

Ситуация после пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вероятно, не изменила этиологию обострений ХОБЛ, однако следует признать, что ношение масок и социальная дистанция сыграли положительную роль в отношении количества инфекционных обострений за счет снижения вероятности инфицирования актуальными, в первую очередь вирусными, патогенами. Но в данном контексте стоит упомянуть собственное мнение, что COVID-19 сыграл значительную роль в распространении штаммов микроорганизмов, обладающих механизмами антибиотикорезистентности, вследствие широкого и неоправданного назначения АБ при этой вирусной инфекции [27]. Кроме того, широкое применение системных ГКС, в том числе у больных с лонг-ковид, может повлиять на частоту инфицирования *P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*.

Возвращаясь к дискуссии, посвященной вирусной этиологии обострений ХОБЛ, стоит рассмотреть результаты исследования А. Рарі и соавт. 2006 г. [28], согласно которым инфекционный агент обнаружен в 78% случаев у больных в условиях стационара, при этом в 29,7% случаев выявлена бактериальная инфекция, в 23,3% – вирусы, а в 25%, по мнению исследователей, обострение обусловлено

вирусно-бактериальной коинфекцией. При этом между этиологией (вирусной, бактериальной или смешанной) и клинической картиной и, соответственно, тяжестью процесса не удалось выявить каких-либо взаимосвязей. Но инфекционное обострение (78%) в отличие от неинфекционного (22%) характеризовалось более длительным госпитальным периодом и выраженным нарушением вентилиционной способности легких.

В другой работе [29], посвященной ведению больных с обострением ХОБЛ, не требующим госпитализации, более значимое нарушение вентиляции зарегистрировано у пациентов как с бактериальной, так и вирусной инфекцией. Это подтверждает рассуждение о том, что бактерии и вирусы действуют синергически, и в большинстве своем вирусная инфекция является триггером или своеобразным проводником для бактериальной флоры. Поэтому в реальной практике обострения, как правило, развиваются на фоне переносимой больным ХОБЛ простуды или гриппа [30]. Следовательно, вирусная инфекция приводит к увеличению бактериальной нагрузки и развитию обострений [8, 29, 31]. Интересно, что в отличие от бактерий обнаружить вирусы возможно только во время обострений, а у пациентов со стабильным течением ХОБЛ такие находки единичны [32].

Нарушение мукоцилиарного клиренса вследствие хронического воспаления дыхательных путей и колонизация бактериальными агентами делают больных ХОБЛ весьма восприимчивыми к вирусным респираторным инфекциям. Пациенты с частыми обострениями ХОБЛ (2 и более в течение 1 года) отмечают более частые эпизоды простуды по сравнению с больными, у которых обострения редки [33]. Нарушения в системе иммунного ответа [34] представляются, на наш взгляд, весьма значимыми в отношении прогностически неблагоприятных частых обострений, и их коррекция (например, с помощью бактериальных лизатов) открывает новые возможности влияния на частоту инфекционных обострений ХОБЛ.

Данная дискуссия имеет важнейшую практическую цель, связанную с назначением АБ. Мы понимаем, что анализ клинической картины не сможет помочь практическому врачу выявить этиологию обострения, но широко известны так называемые критерии N. Anthonisen и соавт. [12], согласно которым наличие 3 признаков обострения (одышки, увеличения объема отделяемой мокроты и гнойной мокроты) является хорошим подспорьем в определении бактериальной природы воспаления. Дополнительно к гнойной мокроте классическим признаком, указывающим на бактериальную этиологию, является увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов периферической крови [35]. Однако ряд более поздних работ продемонстрировал, что эти факторы могут наблюдаться при обострениях неинфекционной природы [28]. Впрочем, это дискуссионный вопрос, и при анализе этих данных необходимо учитывать возможности и ограничения привлекаемой микробиологической диагностики. Так или иначе, это послужило предпосылкой к поиску новых маркеров, которые бы обладали практической значимостью в решении вопроса о назначении АБ.

Например, в исследовании М. Bafadhel и соавт. 2011 г. уровень интерлейкина-8 коррелировал с бактериальной инфекцией, а хемокин IP-10 (CXCL-10) – с вирусной этиологией обострений [36]. В этом контексте весьма интересны данные о том, что среди больных с частыми обострениями неинфекционной природы можно выделить группу с высокими уровнями эозинофилов периферической крови. Очевидно, что это открывает терапевтические возможности ингаляционных ГКС, снижающих частоту обострений у данной категории.

В последующем основная часть работ касалась определения СРБ и прокальцитонина для решения вопроса о назначении антимикробной терапии. Впрочем, многочисленные

исследования не дали решения по «точке отсечения» вирусной и бактериальной инфекции, но, по нашему мнению, уровень 30 мг/л и выше является хорошим признаком, свидетельствующим о необходимости назначения антимикробного препарата. И, несомненно, алгоритмы ведения больных, созданные с учетом необходимости определять уровень СРБ или прокальцитонина (биомаркер-управляемая терапия), сопровождаются существенным уменьшением неоправданного назначения АБ, без увеличения риска неблагоприятных исходов [37, 38].

Итак, при наличии критериев, указывающих на бактериальную этиологию, нужно назначать антибактериальную терапию неотложно, не дожидаясь результатов микробиологического исследования. В случае нетяжелых обострений, не требующих госпитализации (амбулаторная практика), рутинная этиологическая диагностика не рекомендуется. Ключевыми качествами при выборе лекарственного средства являются активность в отношении потенциальных возбудителей обострения ХОБЛ (в первую очередь против гемофильной палочки) и возможность преодоления механизмов антибиотикорезистентности, которые демонстрируют актуальные микроорганизмы.

H. influenzae. Устойчивость *H. influenzae* к амоксициллину составляет в настоящее время 20–25% вследствие выработки β-лактамаз, разрушающих структуру АБ [6]. Считается, что в данном случае можно также ожидать меньшей чувствительности возбудителя к пероральным цефалоспорином II поколения (цефуросиму), но не к действию препаратов III поколения (цефиксиму и цефдиторену). Существуют данные, что число резистентных штаммов к цефуросиму варьирует от 5 до 15%, тогда как к препаратам III поколения – меньше 1% [6]. Стоит отметить, что цефиксим является эффективным в отношении всех штаммов гемофильной палочки, вне зависимости от продукции β-лактамаз и чувствительности к амоксициллину [39]. По данным исследования С. Harrison и соавт. 2009 г., чувствительность гемофильной палочки к амоксициллину, амоксициллину + клавулановой кислоте, азитромицину, цефиксиму и цефуросиму составила 55,2, 91,6, 0, 100 и 88,1% соответственно [40].

S. pneumoniae. Пневмококк является наиболее актуальным возбудителем инфекций нижних дыхательных путей, что связано как с широким распространением инфекций пневмококковой этиологии, включая обострение ХОБЛ, так и случаями тяжелых, а порой и фатальных, вариантов течения данной инфекции. Исследований, посвященных антибиотикорезистентности пневмококка, проведено достаточно, в среднем в европейских странах, в частности в Испании, количество пенициллин-резистентных штаммов возбудителя достигает 25% [41]. По данным С. Harrison и соавт. 2009 г., чувствительность пневмококка к амоксициллину, азитромицину, цефиксиму и цефуросиму составила 73,5, 56,7, 57,7 и 69,2% соответственно [40].

В исследовании, проведенном в Белоруссии, в 23,1% случаев обнаружены штаммы *S. pneumoniae*, чувствительные к пенициллину, при увеличенной экспозиции (минимальная подавляющая концентрация, МПК, – 4 мг/л), и наблюдались высокие уровни резистентности к ампициллину (МПК≥4 мг/л), цефуросиму (МПК≥4 мг/л), меропенему (МПК≥1 мг/л) – 57,7%, цефотаксиму – 50% (МПК≥4 мг/л), цефтриаксону – 46,2% (МПК≥4 мг/л). Нечувствительны к действию эритромицина 50% штаммов пневмококка (МПК≥1 мг/л), 53,9% нечувствительны к ко-тримоксазолу (МПК≥4 мг/л) и 30,8% – к тетрациклину и доксициклину [42]. В России в последние годы наблюдается увеличение изолятов *S. pneumoniae*, резистентных к тетрациклину (27,4% и меньше), азитромицину (24,6% и меньше) и эритромицину (17,9% и меньше). Количество пневмококков, устойчивых (но чувствительных при увеличенной экспозиции) к пенициллину, – 29,3% [43].

Более чем вероятно, что пандемия COVID-19, сопровождавшаяся огромным числом случаев неоправданного приема азитромицина [27], поспособствовала росту количества макролидрезистентных штаммов *S. pneumoniae*. Известно, что макролиды могут не только приводить к росту перекрестной резистентности пневмококка к препаратам своего класса, но и потенцировать рост его устойчивости к аминопенициллинам [44].

M. catarrhalis. Данный возбудитель редко фигурирует в отчетах микробиологов в России, тем не менее является одним из наиболее частых микроорганизмов, ассоциированных с обострением ХОБЛ. Низкая частота его обнаружения в РФ может объясняться в том числе катастрофически малым привлечением возможностей микробиологической диагностики при ведении пациентов, переживающих текущее обострение заболевания.

Этот микроорганизм очень важен, так как подавляющее количество штаммов *M. catarrhalis* (75–95%) является продуцентами β-лактамаз, а значит, они устойчивы к действию незащищенных аминопенициллинов. Однако в отношении *M. catarrhalis* демонстрируют высокую активность «респираторные» фторхинолоны (РФХ) – моксифлоксацин, левофлоксацин; амоксициллин + клавулановая кислота и цефалоспорины III поколения – цефиксим и цефдиторен. Активность препаратов II поколения (цефуросима) существенно ниже. По данным исследований, чувствительность *M. catarrhalis* к амоксициллину, амоксициллину + клавулановой кислоте, цефиксиму и цефуросиму составила 4,8, 88,7, 100 и 37,1% соответственно [40].

Алгоритмы антимикробной терапии при обострении ХОБЛ

Итак, согласно изложенным данным можно предположить актуальную этиологию обострения и риск встречи с «проблемными» возбудителями. У больных с ОФВ₁>50% (GOLD I–II) без факторов риска (меньше 2 обострений заболевания в течение года, возраст до 65 лет, отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний) обострение с большей долей вероятности обусловлено *H. influenzae*, *M. catarrhalis* или *S. pneumoniae*, а именно штаммами, не обладающими механизмами антибиотикорезистентности. Напротив, при наличии факторов риска, а также в случае выраженных нарушений вентиляции ОФВ₁ 30–50% (GOLD III) высок риск встречи с продуцирующими β-лактамазы изолятами *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и пенициллин-резистентными штаммами пневмококка. Плюс у больных с тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ 30–50% по GOLD III) повышается роль грамотрицательных энтеробактерий. У пациентов с крайне тяжелой степенью бронхиальной обструкции (ОФВ₁<50%, GOLD IV) помимо подобного рода возбудителей, обладающих механизмами антибиотикорезистентности, еще более возрастает риск инфицирования грамотрицательными энтеробактериями и *P. aeruginosa*.

Соответственно, при легком и среднетяжелом обострении (при наличии критериев бактериальной инфекции) в случае отсутствия факторов риска встречи с антибиотикорезистентными возбудителями можно ожидать клинический эффект амоксициллина и цефалоспоринов III поколения цефиксима, цефдиторена [2–6].

В отношении макролидов дискуссия продолжается. С одной стороны, данные препараты не рассматриваются в ряду рекомендуемых для терапии обострений ХОБЛ в связи с низкой активностью в отношении основного возбудителя – гемофильной палочки. Кроме того, дополнительным аргументом являются результаты микробиологических исследований, свидетельствующие о значительном росте штаммов пневмококка, нечувствительных к действию макролидов. Сюда же можно добавить тот факт, что широкий прием азитромицина при COVID-19, очевидно, еще продемонстрирует рост количества макролидрези-

стентных штаммов актуальных возбудителей инфекций дыхательных путей. С другой стороны, эксперты полагают, что в небольшом числе клинических ситуаций, когда речь идет о нетяжелом обострении у пациентов с аллергией на β -лактамы и при инфицировании «атипичными» микроорганизмами, макролиды все же могут применяться [3]. Предпочтение в данном случае отдают кларитромицину.

На наш взгляд, ситуацию можно прокомментировать следующим образом: серьезные аллергические лекарственные реакции на пероральные АБ, как правило, возникают редко, и применение макролидов может быть зарезервировано только у пациентов с анафилаксией на β -лактамы в анамнезе либо у пациентов с лабораторно доказанным фактом инфицирования *M. pneumoniae* или *C. pneumoniae*. Впрочем, как уже отмечено, их роль в обострении ХОБЛ невелика и, по данным исследований, составляет 3–5%. И, конечно, в подобного рода случаях существует альтернатива в виде РФХ.

В отношении пероральных цефалоспоринов можно отметить, что частота развития перекрестных аллергических реакций у пациентов с аллергией на β -лактамы в анамнезе невысока, что позволяет использовать их в целом ряде клинических ситуаций. Например, хорошая клиническая и микробиологическая активность цефиксима наряду с его безопасностью расширяют возможности ведения больных с инфекционным обострением ХОБЛ. Так, результаты российского исследования показали клиническую эффективность цефиксима, составившую 84% [45].

J. Lorenz и соавт. обследовали 222 больных с обострением хронического бронхита. В 1-й группе проводили 5-дневную терапию цефиксимом, в группе сравнения препарат применяли 10 сут. Это одна из первых работ, которая продемонстрировала эффективность короткого курса цефиксима, и в настоящее время именно 5-дневные курсы АБ наиболее рекомендованы в терапии нетяжелых обострений заболевания [2, 3, 46]. Сейчас применение цефиксима в лечении неосложненного обострения ХОБЛ регламентировано на страницах проекта Федеральных клинических рекомендаций по ведению больных с ХОБЛ [3].

При обострении ХОБЛ и факторах риска встречи с «проблемными» возбудителями, а также в случае тяжелых нарушений вентилиации (ОФВ₁ 30–50%) наиболее целесообразно применять амоксициллин + клавулановую кислоту или РФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин). Выбор в пользу РФХ может осуществляться в первую очередь у пациентов с аллергией на β -лактамы в анамнезе или в ситуациях без положительного ответа на первоначально назначенное лечение.

По результатам метаанализа, включившего 11 рандомизированных клинических исследований клинической эффективности, известно, что моксифлоксацин не уступает АБ других групп, а по бактериологической активности превосходит их [47]. Интересные данные получены в исследовании MOSAIC, где моксифлоксацин сравнивали с амоксициллином, кларитромицином и цефуроксимом в терапии обострений ХОБЛ. В исследование включали пациентов в стабильном состоянии, в последующем при развитии у них обострения создавались рандомизированные лечебные группы, получающие антибиотикотерапию по одному из четырех режимов: моксифлоксацин, амоксициллин, кларитромицин или цефуроксим. Наблюдение продолжалось в течение 9 мес после обострения. Процент выздоровевших оказался сходным, однако время безрецидивного периода было более продолжительным в группе, получавшей моксифлоксацин [48].

В исследовании MAESTRAL 2012 г. клиническая эффективность моксифлоксацина составила 84,3% против

74,6% при сравнении с амоксициллином + клавулановой кислотой. Отдаленные результаты эффективности моксифлоксацина также превосходят показатели амоксициллина + клавулановой кислоты, т.е. терапия моксифлоксацином обеспечивает более длительный безрецидивный период [49]. В исследовании AVANTI показаны высокая эффективность и безопасность моксифлоксацина в амбулаторных условиях, сопровождавшиеся более быстрым регрессом клинических проявлений обострения ХОБЛ [50].

Моксифлоксацин демонстрирует хороший профиль безопасности [48, 51]. Он обладает минимальной фототоксичностью по сравнению с другими фторхинолонами и оказывает незначительное влияние на интервал QT [52]. Также препарат демонстрирует низкую гепатотоксичность по сравнению с другими фторхинолонами и АБ других групп. Моксифлоксацин метаболизируется в печени и не задействует систему цитохрома P450, что снижает вероятность лекарственного взаимодействия³ [53]. При ведении больных с обострением ХОБЛ, имеющих факторы риска инфицирования синегнойной инфекцией, рекомендуется назначать фторхинолоны с антисинегнойной активностью – цiproфлоксацин или левофлоксацин.

Противовирусная терапия

Респираторные вирусы являются основным триггером при развитии обострений ХОБЛ, что делает их привлекательной мишенью для фармакотерапии [30, 54]. В отношении гриппа есть лекарственные средства с прямым противовирусным действием – осельтамивир, занамивир или балоксавир марбоксил. Их целесообразно применять у больных гриппом, имеющих факторы риска тяжелого или осложненного течения. Это пациенты с хронической патологией респираторного тракта (ХОБЛ и бронхиальная астма), пожилые люди, а также другие коморбидные больные [30, 55]. Таким пациентам рекомендуется эмпирическое назначение данных препаратов, если они демонстрируют очевидные клинические проявления гриппа в период сезонного подъема заболеваемости в регионе [30, 55]. В случае отрицательного результата исследования респираторных образцов на вирусы гриппа методом полимеразной цепной реакции терапию следует отменить. Риновирусная инфекция встречается наиболее часто, но препаратов с прямым действием в отношении риновирусов, а также других респираторных вирусных агентов не существует [30, 55].

В отношении COVID-19 необходимо отметить, что пациенты с ХОБЛ порой демонстрируют тяжелое течение, которое усугубляется проявлениями дыхательной недостаточности вследствие хронического воспаления дыхательных путей. Но вызывает ли вирус SARS-CoV-2 острое воспаление респираторного тракта или является триггером для усиления бактериальной нагрузки, остается загадкой и предметом дискуссий. На наш взгляд, такого не происходит, но в разные промежутки от дебюта вирусной инфекции разворачивается вирусное, цитокиновое, микрососудистое повреждение, протекающие с нарушением газообменной функции легких [54, 56], тогда как даже в тяжелых случаях новой коронавирусной инфекции эпителий дыхательных путей остается интактным, без признаков воспаления.

Таким образом, при инфицировании COVID-19 пациента с ХОБЛ целью назначения противовирусных препаратов является возможность не просто остановить клинические проявления, но предотвратить развитие тяжелого поражения легких в рамках этого процесса. Препаратами прямого противовирусного действия, рекомендуемыми при COVID-19, являются молнупиравир, нирматрелвир + ритонавир, ремдесивир [55, 56].

³Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кимокс® (ЛП-005800 от 16.09.2019). Режим доступа: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/4ba219b6-cc40-482e-ac8c-b0023069faa6#summary>. Ссылка активна на 24.08.2023.

Пациентам с инфекцией COVID-19, имеющим факторы риска тяжелого течения⁴, как можно раньше (в течение 5 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется противовирусная терапия молнупиравиром или препаратом нирматрелвир + ритонавир. Госпитализированным больным с инфекцией COVID-19, не нуждающимся в искусственной вентиляции легких, как можно раньше (в течение первых 7 дней) после появления первых симптомов заболевания рекомендуется терапия ремдесивиром.

Заключение

Таким образом, дискуссия в отношении обострений ХОБЛ продолжается. Для клинической практики, очевидно, необходимы понятные практическому врачу данные, позволяющие объективизировать тяжесть обострения, критерии назначения АБ, требующие дополнения в виде обязательного определения биомаркеров воспаления, фенотипирование пациентов и многое другое. С течением времени меняются режимы антимикробной терапии инфекционного обострения ХОБЛ, все настойчивее звучат призывы ограничения применения макролидов, напротив, текущие данные об антибиотикорезистентности расширяют возможности применения цефалоспоринов III поколения для перорального приема. Основой ведения пациентов с факторами риска остаются «защищенные» аминопенициллины и «респираторные» фторхинолоны.

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

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

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

Author's contribution. The author declares the compliance of his 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

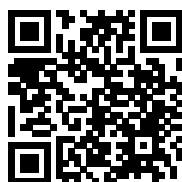
- Sadatsafavi M, Xie H, Etmann M, et al. Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191243. DOI:10.1371/journal.pone.0191243
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 24.08.2023.
- Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2023 (проект) [Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh, 2023 (proekt) (in Russian)].
- Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, et al. Prevalencia y determinantes de la EPOC en España: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2021;57(1):61-9. DOI:10.1016/j.arbres.2020.07.024
- Lorenz J, Bals R, Dreher M, et al. Expertentreffen COPD. *Pneumologie*. 2017;71(5):269-89. DOI:10.1055/s-0043-106559
- Rodríguez González-Moro JM, Izquierdo Alonso JL. Oral antibiotic treatment of exacerbation of COPD. Beyond COVID-19. *Rev Esp Quimioter*. 2021;34(5):429-40. DOI:10.37201/req/125.2021
- MacLeod M, Papi A, Contoli M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-51. DOI:10.1111/resp.14041
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;10:45-9 [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Sovremennyy vzglad na farmakoterapiyu obostreniy khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Lechashchii vrach*. 2009;10:45-9 (in Russian)].
- Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131(1):37-43. DOI:10.1378/chest.06.0668
- Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117(5 Suppl. 2):398S-401S. DOI:10.1378/chest.117.5_suppl_2.398S
- Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1600791. DOI:10.1183/13993003.00791-2016
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106(2):196-204. DOI:10.7326/0003-4819-106-2-196
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-23. DOI:10.1164/ajrccm.164.9.2105011
- Celli B, Barnes P. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1224-38. DOI:10.1183/09031936.00109906
- Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet*. 1998;351(9105):773-80. DOI:10.1016/S0140-6736(97)03471-5
- Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1700214. DOI:10.1183/13993003.00214-2017
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim Care Respir J*. 2013;22(1):117-21. DOI:10.4104/pcrj.2013.00016
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(1):925-31. DOI:10.1136/thx.2005.040527
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клин микробиол антимикроб химиотер*. 2008;10(1):15-23 [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Patient Compliance with Antimicrobial Therapy of Lower Respiratory Tract Infections. *Klin mikrobiol antmikrob khimioter*. 2008;10(1):15-23 (in Russian)].
- Peacock JL, Anderson HR, Bremner SA, et al. Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax*. 2011;66(7):591-6. DOI:10.1136/thx.2010.155358
- Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3079-91. DOI:10.2147/COPD.S122282
- Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(2):109-4. DOI:10.1513/pats.2306029
- González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):461-84 [González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, et al. Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):461-84 (in Spanish)].
- Kherad O, Rutschmann OT. Infections virales à l'origine des exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive. *Praxis*. 2010;99(4):235-40 [Kherad O, Rutschmann OT. Viral Infections as a Cause of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbation. *Praxis*. 2010;99(4):235-40 (in German)]. DOI:10.1024/1661-8157/a000034
- Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(8):853-60. DOI:10.1164/rccm.200709-1413OC
- Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: Characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14:103. DOI:10.1186/1471-2466-14-103
- Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В., и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;11:4 [Maleev VV, Zaitsev AA, Yakovlev SV, et al. O primeneni antibakterial'noi terapii u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;11:4 (in Russian)].
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114-21. DOI:10.1164/rccm.200506-859OC
- Wilkinson TM, Donaldson GC, Johnston SL, et al. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):871-6. DOI:10.1164/rccm.200509-1489OC
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaytsev AA, Sinopalnikov AI. Rational'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].
- Mallia P, Footitt J, Sotero R, et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(11):1117-24. DOI:10.1164/rccm.201205-0806OC

⁴Факторы риска тяжелого течения COVID-19 – пожилой возраст, сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и др.).

32. Mallia P, Contoli M, Caramori G, et al. Exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): focus on virus induced exacerbations. *Curr Pharm Des.* 2007;13(1):73-97. DOI:10.2174/138161207779313777
33. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26(5):846-52. DOI:10.1183/09031936.05.00043405
34. Sethi S, Wrona C, Eschberger K, et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(5):491-7. DOI:10.1164/rccm.200708-1234OC
35. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill S. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117(6):1638-45. DOI:10.1378/chest.117.6.1638
36. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):662-71. DOI:10.1164/rccm.201104-0597OC
37. Ni W, Bao J, Yang D, et al. Potential of serum procalcitonin in predicting bacterial exacerbation and guiding antibiotic administration in severe COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis (Lond).* 2019;51(9):639-50. DOI:10.1080/23744235.2019.1644456
38. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802014. DOI:10.1183/13993003.02014-2018
39. Jansen WTM, Verel A, Beitsma M, et al. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of Haemophilus influenzae. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(4):873-7. DOI:10.1093/jac/dkl310
40. Harrison CJ, Woods C, Stout G, et al. Susceptibilities of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, including serotype 19A, and Moraxella catarrhalis paediatric isolates from 2005 to 2007 to commonly used antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(3):511-9. DOI:10.1093/jac/dkn538
41. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. 2018. DOI:10.2900/230516
42. Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключко Н.Л., и др. Чувствительность к антибиотикам штаммов Streptococcus pneumoniae, выделенных от пациентов с пневмонией в Беларуси. *Медицинские новости.* 2017;12:74-82 [Davydov AV, Titov LP, Klyukho NL, et al. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae strains isolated from patients with pneumonia in Belarus. *Meditsinskie novosti.* 2017;12:74-82 (in Russian)].
43. Куркова А.А., Муравьев А.А., Козлов Р.С. Современное состояние антимикробной резистентности Streptococcus pneumoniae и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Пульмонология.* 2023;33(4):534-41 [Kurkova AA, Muraviov AA, Kozlov RS. The current status of antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae and specific vaccine prevention of pneumococcal infection. *Pulmonologiya.* 2023;33(4):534-41 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-3655
44. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al; Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting antimicrobial assistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40(9):1288-97. DOI:10.1086/429242
45. Цой А.Н., Сафонова Е.В., Гучев И.А. Цефиксим. Клиническая эффективность при обострении нетяжелой хронической обструктивной болезни легких и влияние на развитие рецидивов заболевания. *Лечащий врач.* 2011;1:86-90 [Tsoi AN, Safonova EV, Guchev IA. Tsefiksīm. Klinicheskaia effektivnost' pri obostrenii netiazhelei khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh i vliianie na razvitiie retsidivov zabolevaniia. *Lechashchii vrach.* 2011;1:86-90 (in Russian)].
46. Lorenz J, Steinfeld P, Drath L, et al; Cefixime Short-Course versus Standard-Course Study Group. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Investig.* 1998;15(1):13-20. DOI:10.2165/00044011-199815010-00002
47. Liu KX, Xu B, Wang J, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2014;6(3):221-9. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.12
48. Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2004;125(3):953-64. DOI:10.1378/chest.125.3.953
49. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J.* 2012;40(1):17-27. DOI:10.1183/09031936.00090311
50. Chuchalin A, Zakharova M, Dokic D, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI). *BMC Pulm Med.* 2013;13:5. DOI:10.1186/1471-2466-13-5
51. Tulkens P, Arvis P, Kruesmann F. Moxifloxacin Safety An Analysis of 14 Years of Clinical Data. *Drugs RD.* 2012;12(2):71-100. DOI:10.2165/11634300-000000000-00000
52. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf.* 2009;32(5):359-78. DOI:10.2165/00002018-200932050-00001
53. Stass H, Kubitz D, Schühly U. Pharmacokinetics, safety and tolerability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, after repeated oral administration. *Clin Pharmacokinet.* 40(Suppl. 1):1-9. DOI:10.2165/00003088-200140001-00001
54. Пащенко М.Б., Зайцев А.А., Чернов С.А., и др. Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Военно-медицинский журнал.* 2022;343(8):20-7 [Patsenko MB, Zaitsev AA, Chernov SA, et al. Practical approaches to the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID-19). *Voennno-meditsinskii zhurnal.* 2022;343(8):20-7 (in Russian)]. DOI:10.52424/00269050_2022_343_8_20
55. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Баранов А.А., и др. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17. М., 2023 [Avdeev SN, Adamian LV, Baranov AA, et al. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 17. Moscow, 2023 (in Russian)].
56. Зайцев А.А., Ключков О.И., Горелов А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины.* 2009;5:4-10 [Zaitsev AA, Klychkov OI, Gorelov AV. Ostrye respiratornye virusnye infektsii: perspektivy protivovirusnoi terapii. *Vestnik semeinoy meditsiny.* 2009;5:4-10 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 31.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Мукоактивная терапия при внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев^{✉1,2}, Е.А. Филон¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить клиническую эффективность применения препарата Бронхипрет® сироп в сравнении со стандартной (реальной практикой) мукоактивной терапией больных вирусной пневмонией.

Материалы и методы. В программу наблюдения включались госпитализированные в пульмонологическое отделение пациенты 18–70 лет, предъявляющие жалобы на продуктивный кашель, с подтвержденным медицинской документацией диагнозом «внебольничная пневмония» (ВП). В программу включены 60 пациентов, из которых 30 участников, составивших 1-ю (основную) группу пациентов, получали Бронхипрет® сироп по 5,4 мл 3 раза в день на срок до 10–14 дней. Остальные 30 пациентов с ВП составили 2-ю (контрольную) группу, в которой использовались другие мукоактивные препараты по усмотрению врача, а именно: N-ацетилцистеин – у 56,7% пациентов, амброксол – у 30% и бромгексин – у 13,3%. Длительность применения устанавливалась врачом 10–14 дней.

Результаты. Значимое уменьшение выделения мокроты наблюдалось на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп (1-я группа) в среднем на 4-е сутки (через $4,3 \pm 1,2$ дня), во 2-й группе – через $4,5 \pm 0,9$ сут. Уменьшение выраженности дневного кашля в 1-й группе наблюдалось через $4,9 \pm 1,2$ дня, во 2-й этот показатель составил $5,1 \pm 1,1$ дня. Ночной кашель купировался через $2,7 \pm 1,3$ дня в 1-й группе, во 2-й – через $2,6 \pm 0,9$ дня.

Заключение. Полученные данные позволяют использовать комбинированные препараты, содержащие плющ и тимьян, у пациентов с ВП наряду с применением муколитиков.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, кашель, мокрота, тимьян, плющ, Бронхипрет® сироп

Для цитирования: Зайцев А.А., Филон Е.А. Мукоактивная терапия при внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2023;25(9):611–615. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202397

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Mucoactive therapy in community-acquired pneumonia

Andrey A. Zaytsev^{✉1,2}, Ekaterina A. Filon¹

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the clinical efficacy of Bronchipret® syrup compared with the standard (real-world practice) mucoactive therapy for patients with viral pneumonia.

Materials and methods. The observation study included patients 18–70 years old who presented with productive cough and were admitted to the pulmonology department with medically confirmed community-acquired pneumonia (CAP). The study included 60 patients; Group 1 included 30 patients who received Bronchipret® syrup 5.4 mL 3 times a day for up to 10–14 days. The other 30 patients with CAP were included in Group 2 (control), in which other mucoactive drugs were used at the discretion of the physician: acetylcysteine in 56.7% of patients, ambroxol in 30%, and bromhexine in 13.3%. The duration of therapy was established by a physician for a period of 10–14 days.

Results. A significant decrease in sputum secretion was observed during treatment with Bronchipret® (Group 1) on average on day 4 (after 4.3 ± 1.2 days) and after 4.5 ± 0.9 days in group 2. A decrease in the severity of daytime cough in Group 1 was observed after 4.9 ± 1.2 days vs. 5.1 ± 1.1 days in Group 2. The nocturnal cough stopped in 2.7 ± 1.3 days in Group 1 and 2.6 ± 0.9 days in Group 2.

Conclusion. The data support the use of combined products containing ivy and thyme in patients with CAP and mucolytics.

Keywords: community-acquired pneumonia, cough, sputum, thyme, ivy, Bronchipret

For citation: Zaytsev AA, Filon EA. Mucoactive therapy in community-acquired pneumonia. Consilium Medicum. 2023;25(9):611–615.

DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202397

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается до настоящего времени важнейшей проблемой практического здравоохранения, что связано как с высокой заболеваемостью, так и смертностью. Согласно статистике в России заболеваемость ВП составляет 400–500 случаев на 100 тыс. населения [1], в США ежегодно регистрируется более 5 млн заболевших. У отдельных категорий граждан, например

военнослужащих, наблюдаются более высокие показатели, достигающие 40–70% [2]. Помимо заболеваемости и смертности трудной клинической задачей является ведение сложных случаев ВП. Среди них можно выделить обусловленные сложностями дифференциальной диагностики с вирусными поражениями легких, нерациональной тактикой антимикробной терапии и целый ряд проблем, связанных с комплексным лечением, предусматривающим

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) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitcev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Филон Екатерина Александровна – врач-пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: filon_94@mail.ru

✉ **Andrey A. Zaytsev** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. E-mail: a-zaitcev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Ekaterina A. Filon – Pulmonologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: filon_94@mail.ru

и респираторную поддержку, и использование других (неантимикробных) лекарственных препаратов и инструментальных методов [3].

В числе средств для адъювантной (неантибактериальной) терапии при ВП наибольший интерес представляют мукоактивные препараты, внутривенные иммуноглобулины, системные глюкокортикостероиды, жаропонижающие средства, ингаляционный оксид азота [1, 4–6].

Продуктивный кашель является одним из наиболее частых клинических симптомов пневмонии, и его разрешение является важной задачей клинициста, так как понимание улучшения качества жизни больного такое лечение, если оно является эффективным, может сопровождаться ускоренным выздоровлением [7]. При этом убедительных с доказательной точки зрения результатов исследований, посвященных влиянию мукоактивных препаратов на выживаемость больных пневмонией, нет. В качестве примера можно привести исследования, посвященные применению N-ацетилцистеина (NAC) при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) вирусной природы [6, 8, 9]. Вместе с тем реальная клиническая практика изобилует достаточным количеством очевидных примеров того, что эффективное применение мукоактивных средств способно положительным образом повлиять на течение болезни [7]. Можно сделать вывод, что адекватное дренирование очага инфекции способствует более быстрому разрешению заболевания. Напротив, гнойные пробки, приводящие к закупорке бронхов, способны привести к значительному ухудшению состояния больного с необходимостью привлечения респираторной поддержки, сопровождаются прогрессированием процесса, требующего усиления антибактериальной терапии. Длительно сохраняющийся продуктивный кашель у больного ВП может сопровождаться реинфицированием и постановкой вопроса о возобновлении или усилении антимикробного лечения.

Итак, целями проводимой мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты [6, 7]. Среди мукоактивных средств (мукокинетика, муколитика, мукоурегуляторы и стимуляторы мукоцилиарного клиренса) наибольшее распространение в клинической практике ведения больных ВП получили муколитические препараты. Из последних чаще всего применяются NAC и амброксола гидрохлорид, вероятно, из-за того, что эти средства доступны в лекарственных формах как для перорального, так и для парентерального и ингаляционного применения [6, 7]. Стоит отметить, что каких-либо исследований, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного препарата при ВП, не проводилось.

Однако, обладая знаниями о фармакологическом действии различных мукоактивных препаратов, можно предположить, что при ВП наиболее эффективным может стать сочетание различных препаратов – например муколитика и мукокинетика, так как подобный подход существенно расширяет возможности эффективного влияния на мукоцилиарный клиренс [7].

Например, мы обладаем знаниями о комбинированных лекарственных средствах (ЛС), которые обладают свойствами муколитика и мукокинетика. Среди них можно отдельно выделить растительные ЛС, содержащие экстракты плюща, тимьяна и первоцвета, а также полусинтетический препарат гвайфенезин.

Компоненты этих ЛС стимулируют секреторные клетки слизистой оболочки бронхов, вырабатывающие нейтральные полисахариды, что приводит к улучшению реологических свойства секрета. Также наблюдается активация цилиарного аппарата бронхов, что облегчает удаление мокроты. Немаловажно, что комбинированные препараты, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, обладают комплексным действием, оказывая также противовоспа-

лительный, бронхолитический, противовирусный и антибактериальный эффекты.

Интересно, что фитотерапевтические средства, содержащие плющ, тимьян и первоцвет, обладают не только хорошей переносимостью, но и эффективностью, показанной в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, доказавших их симптоматический мукоактивный эффект по сравнению с плацебо при лечении больных острым бронхитом [10–13]. Применение препаратов других групп, в частности мукоурегулятора карбоцистеина, у больных ВП может быть оправдано в случае наличия клинических признаков сочетанного поражения легких и патологии со стороны верхних отделов респираторного тракта (мукоактивный эффект реализуется на всем протяжении респираторного тракта – полость носа, придаточные пазухи носа, верхние и нижние дыхательные пути) [7].

В отношении упомянутых ранее исследований, посвященных NAC, стоит отметить, что все они строились не на факте муколитического действия препарата, а на дополнительном, так называемом плейотропном эффекте, проявляющемся при использовании высоких доз. Например, известно, что NAC является мощным антиоксидантом, что нашло свое отражение в тактике ведения больных с ОРДС и ВП. Так, в российском исследовании госпитализированные пациенты с ВП дополнительно к стандартной антибактериальной терапии получали NAC в дозе 40 мг/кг в сутки внутривенно капельно в течение 7 дней. На фоне лечения с использованием NAC у курящих пациентов с ВП регресс инфильтративных изменений в легких наблюдался в более ранние сроки по сравнению с контрольной группой [14]. Остальные исследования посвящены ведению пациентов с ОРДС. При использовании высоких доз NAC отмечалось сокращение времени пребывания больного на искусственной вентиляции легких, выявлено уменьшение вероятности развития синдрома полиорганной недостаточности [8, 9, 15]. В российском исследовании использовалась доза NAC 70 мг/кг массы тела у пациентов с ОРДС на фоне вирусного (гриппозного) поражения легких [15]. У больных, получавших NAC, отмечено уменьшение длительности необходимой респираторной поддержки и времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационаре за счет более быстрого и значительного улучшения показателей оксигенации, а также тенденция к уменьшению числа случаев полиорганной недостаточности. Длительная терапия NAC в дозе 1800 мг/сут внутрь в течение 3 мес у пациентов, выживших после ОРДС вирусной этиологии, приводит к более быстрому улучшению/восстановлению диффузионной способности легких. Впрочем, стоит еще раз отметить, что подавляющее число работ, посвященных NAC, включает пациентов с ОРДС вирусной этиологии (грипп, COVID-19) [8, 9, 15].

Итак, во-первых, эффективная мукоактивная терапия может существенно помочь в целом ряде случаев добиться клинического эффекта. Во-вторых, применение комбинированных препаратов, содержащих муколитический компонент, и средств, обладающих мукокинетическими свойствами, возможно, при ВП будет более эффективным. Эти вопросы и стали причиной проведения исследовательской программы по изучению эффективности и безопасности применения комбинированного препарата растительного происхождения Бронхипрет® сироп при ВП.

Цель исследовательской программы – изучение клинической эффективности применения препарата Бронхипрет® сироп в сравнении со стандартной (реальная практика) мукоактивной терапией больных ВП.

Материалы и методы

В программу наблюдения включались госпитализированные в пульмонологическое отделение пациенты 18–

Таблица 1. Шкала тяжести кашля

Дневной кашель	Баллы
Нет кашля	0
Единичные (1–2) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более 2 раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
Ночной кашель (во время ночного сна)	Баллы
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

Таблица 2. Клинико-лабораторные показатели больных ВП по группам

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)
Возраст, годы	20,06±3,2	19,7±1,01
Курение, абс. (%)	14 (46,7)	12 (40)
Температура тела выше 38,5°С, %	100	100
Сатурация SpO ₂ , %	94,7±1,2	94,3±1,7
ЧСС, уд/мин	89,4±11,3	92,5±10,8
Частота дыхания в минуту	20,2±0,5	20,7±0,8
Время до появления продуктивного кашля, дни	1,4±0,7	1,4±0,9
Гемоглобин, г/л	142,3±8,03	145,3±7,6
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	10,7±2,4	11,1±2,2

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений.

70 лет, предъявляющие жалобы на продуктивный кашель, с подтвержденным медицинской документацией диагнозом ВП.

Критерии включения пациентов в программу:

- возраст от 18 до 70 лет;
- подтвержденный медицинской документацией диагноз ВП (клинико-рентгенологические и лабораторные критерии);
- наличие продуктивного кашля, требующего назначения мукоактивной терапии.

Критерии, препятствующие включению пациентов в программу наблюдения:

- непереносимость компонентов, входящих в состав применяемых медицинских препаратов;
- тяжелое состояние, требующее направления в ОРИТ;
- наличие сопутствующей патологии, способной изменить течение заболевания и повлиять на оценку мукоактивной терапии;
- беременность, кормление грудью;
- алкоголизм, наркотическая зависимость.

В программу включены 60 пациентов, из которых 30 участников, составивших 1-ю (основную) группу пациентов, получали Бронхипрет® сироп по 5,4 мл 3 раза в день до 10–14 дней. Другие 30 пациентов с ВП составили 2-ю (контрольную) группу, в которой использовались другие мукоактивные препараты по усмотрению врача, а именно: НАС – у 56,7% пациентов, амброксол – у 30% и бромгексин – у 13,3%. Длительность применения устанавливалась врачом 10–14 дней.

Для создания групп использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в

исследование участнику присваивался соответствующий порядковый номер: нечетные номера (1, 3, 5 и т.д.) составили 1-ю группу; четные номера (2, 4, 6 и т.д.) вошли во 2-ю группу. Всего в исследовании запланировано 4 клинических визита пациентов – в 1, 4, 8-й дни лечения и визит фиксации клинического выздоровления на 10–14-й день наблюдения (дата визита устанавливалась врачом в зависимости от клинической динамики пациента).

Проводился анализ выраженности кашля по Шкале тяжести кашля (табл. 1) исходно и в динамике на 4 и 8-е сутки заболевания (визиты 2 и 3 соответственно), а также оценивалось число больных с купированными симптомами на 4 и 8-е сутки болезни. Скорость разрешения ночного кашля также проводилась в указанные сроки.

Безопасность терапии оценивалась на основании мониторинга жизненно важных показателей участников программы и любых жалоб пациентов, регистрировались все нежелательные явления с последующим анализом их связи с приемом лекарственных препаратов.

Программа выполнялась в соответствии с существующими правилами симптоматической терапии продуктивного кашля и утвержденными инструкциями по применению лекарственных препаратов.

Статистический анализ произведен с помощью пакета статистических программ SAS. Изучаемые показатели представлены в виде среднего, стандартного отклонения, а также медианы. Сравнение показателей между визитами осуществлялось с помощью критерия Уилкоксона в силу ненормального распределения данных. Дискретные величины (например, доля пациентов с отсутствием кашля) представлены в виде «количество (процент в группе)», их межгрупповые сравнения осуществлены с помощью точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен равным 0,05.

Результаты

Исследуемые группы оказались идентичны по возрасту и гендерному распределению (табл. 2). Средний возраст пациентов, включенных в 1-ю группу, составил 20,6±3,2 года, во 2-ю – 19,7±1,01 года. Все мужчины. Сопутствующей патологии, оказывающей влияние на течение ВП, не зарегистрировано. Курильщиками являлись 14 (46,7%) пациентов из 1-й группы, 12 (40%) больных – во 2-й, стаж курения составил от 1 до 3 лет.

У всех пациентов, включенных в наблюдение, на визите 1 отмечалась фебрильная температура тела, для ее купирования применялись анальгетики-антипиретики (парацетамол, ибупрофен). Восемь пациентов в 1-й группе и 6 больных во 2-й группе до госпитализации получали какую-либо антимикробную терапию.

Одышки, значимых нарушений функции легких не определялось (показатель SpO₂ у всех больных – 94% и выше). Все пациенты получали лечение в условиях пульмонологического отделения, никто из них не нуждался в переводе в ОРИТ.

У всех больных наблюдался продуктивный кашель, требующий назначения мукоактивных препаратов. Средний срок наблюдения продуктивного кашля на момент включения в исследование в 1-й группе составил 1,4±0,7 дня, во 2-й – 1,4±0,5 дня. Большинство пациентов отмечали умеренно выраженный кашель по интенсивности, 3 пациента в 1-й группе и 4 больных во 2-й отмечали более выраженный кашель. Общая слабость той или иной степени выраженности наблюдалась у всех пациентов.

Лабораторные показатели участников программы следующие: уровень гемоглобина в 1-й группе – 142,3±8,03 г/л, количество лейкоцитов – 10,7±2,4×10⁹/л. Во 2-й группе: уровень гемоглобина – 145,3±7,6 г/л, количество лейкоцитов – 11,1±2,2×10⁹/л. При рентгенологическом исследовании у всех пациентов регистрировались инфильтративные

изменения, подтверждавшие наряду с клинико-лабораторными данными диагноз пневмонии.

Антимикробная терапия практически не отличалась по группам. Использовались цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) либо респираторные фторхинолоны (левофлоксацин). Во всех случаях препараты назначались в монотерапии (нетяжелая ВП).

Выраженность кашля у пациентов 1-й группы составила по шкале тяжести кашля $2,6 \pm 0,5$ балла, во 2-й – $2,7 \pm 0,3$ балла.

Значимое уменьшение выделения мокроты наблюдалось на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп (1-я группа) в среднем на 4-е сутки (через $4,3 \pm 1,2$ дня), во 2-й группе – через $4,5 \pm 0,9$ сут. Уменьшение выраженности дневного кашля в 1-й группе наблюдалось через $4,9 \pm 1,2$ дня, во 2-й этот показатель составил $5,1 \pm 1,1$ дня. Ночной кашель купировался через $2,7 \pm 1,3$ дня в 1-й группе, во 2-й – через $2,6 \pm 0,9$ дня.

Таким образом, применение препарата Бронхипрет® сироп сопровождалось хорошим эффектом в виде выраженного регресса кашля у пациентов с ВП.

Средняя продолжительность мукоактивной терапии в 1-й группе составила $10,5 \pm 2,8$ дня, во 2-й муколитики применялись $10,7 \pm 2,5$ сут.

Длительность госпитализации составила $11,5 \pm 2,8$ дня в 1-й группе и $11,6 \pm 4,3$ – во 2-й.

В ходе проведенного анализа наблюдаемые в группах нежелательные явления (тошнота, головная боль, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение количества эозинофилов) связаны с применением антимикробных препаратов.

Обсуждение

Бронхипрет® в форме сиропа для приема внутрь содержит жидкие экстракты листьев плюща обыкновенного и травы тимьяна. Известно, что данные фитокомпоненты, исходя из относящихся к отхаркивающим средствам (мукокинетики), способны оказывать и дозозависимый муколитический эффект [7]. Два компонента, дополняя друг друга, синергетически усиливают фармакологические эффекты каждого из лекарственных растений. Помимо этого комбинация обладает противовоспалительным, бронхолитическим, противовирусным и антибактериальным действием*. Эффективность данного препарата в лечении кашля при остром бронхите ранее изучалась и доказана у взрослых пациентов в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Так, по результатам таких исследований (Б. Кеммерих, 2006–2007) продемонстрировано значительное снижение частоты приступов кашля уже на 4-й день на фоне терапии препаратом Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП при лечении острого бронхита у взрослых в сравнении с плацебо. Балльная оценка по шкале тяжести бронхита показала, что Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП эффективнее плацебо в среднем на 20% [12, 13]. В еще одном крупном многоцентровом контролируемом исследовании с участием в общей сложности 7041 пациента показана хорошая клиническая эффективность и переносимость фитотерапевтических средств Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП. Препараты оказались более эффективными по сравнению с другими секретолитиками (НАС, амброксол и бромгексин) [10].

В то же время объективные данные по использованию комбинированного растительного препарата у взрослых больных ВП отсутствовали. В данной наблюдательной программе Бронхипрет® продемонстрировал хорошие результаты в отношении времени купирования продуктивного кашля у пациентов с ВП, что позволяет использовать его в реальной клинической практике.

Заключение

Таким образом, полученные данные расширяют наше понимание физиологии продуктивного кашля у больных ВП и позволяют использовать комбинированные препараты, содержащие плющ и тимьян, у подобного рода пациентов наряду с применением муколитиков.

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.

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.

Источник финансирования. Программа проводилась при поддержке фармацевтической компании «Бионорика». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Funding source. The study was supported by the Bionorica pharmaceutical company. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for printing.

Авторы получили грант на проведение программы.
The authors received a grant for the study.

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):295-355 [Avdeev SN, Dekhnic AV, Zaitsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologia*. 2022;32(3):295-355 (in Russian)].
2. Зайцев А.А. Эпидемиология заболеваний органов дыхания у военнослужащих и направления по совершенствованию пульмонологической помощи. *Военно-медицинский журнал*. 2018;339(11):4-9 [Zaitsev AA. Epidemiology of respiratory diseases among servicemen and directions of improving pulmonological care. *Voенno-meditinskii zhurnal*. 2018;339(11):4-9 (in Russian)].
3. Зайцев А.А., Макаревич А.М., Паценко М.Б., Сергovenцев А.А. Ошибки ведения больных с внебольничной пневмонией. *Военно-медицинский журнал*. 2022;343(12):24-37 [Zaitsev AA, Makarevich AM, Patsenko MB, Sergoventsev AA. Mistakes in the management of patients with community - acquired pneumonia. *Voенno-meditinskii zhurnal*. 2022;343(12):24-37 (in Russian)].
4. Смоленов И.В., Алексеева Я.Г., Смирнов Н.А. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии. *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2002;3:233-8 [Smolenov IV, Alekseeva YaG, Smirnov NA. The role of non-antimicrobial drugs in the treatment of pneumonia. *Klinicheskaja mikrobiologija, antimikrobnaja khimioterapija*. 2002;3:233-8 (in Russian)].
5. Белевский А.С. Современные возможности адыювантной терапии внебольничной пневмонии. *Фарматека*. 2013;6(259):49-52 [Belevskii AS. Sovremennye vozmozhnosti ad'juvantnoi terapii vnebol'nicnoi pnevmonii. *Farimateka*. 2013;6(259):49-52 (in Russian)].
6. Крюков Е.В., Зайцев А.А., Чернецов В.А., и др. Современные возможности и ограничения адыювантной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский вестник МВД*.

*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхипрет®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d0427b5-8b2c-4c37-94c8-07a97c5bbd15. Ссылка активна на 01.09.2023.

- 2017;1(86):32-5 [Kriukov EV, Zaytsev AA, Chernetsov VA, et al. Sovremennyye vozmozhnosti i ogranicheniya ad'iuvantnoi terapii vnebol'nicnoi pnevmonii. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2017;1(86):32-5 (in Russian)].
7. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М., 2015 [Zaytsev AA, Okovityy SV, Kriukov EV. Kasha. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow, 2015 (in Russian)].
8. Авдеев С.Н., Батын С.З., Мерзоева З.М., и др. Высокие дозы N-ацетилцистеина при остром респираторном дистресс-синдроме. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010;5:3-11 [Avdeev SN, Batyn SZ, Merzhoeva ZM, et al. Vysokie dozy N-atsetiltsisteina pri ostrom respiratornom distress-sindrome. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2010;5:3-11 (in Russian)].
9. Lai K, Ng W, Osburga Chan P, et al. High-dose N-acetylcysteine therapy for novel H1N1 influenza pneumonia. *Ann Intern Med*. 2010;152(10):687-8.
10. Ismail H. Bronchipret in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr Ganzheits Medizin*. 2003;171-5.
11. Kardos P, Berck H, Fuchs KH, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem. *Pneumologie*. 2019;73:143-80.
12. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607-15.
13. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652-60.
14. Семаш Н.А., Тюрин И.Е., Белевский А.С., Вязьменова Н.И. Высокие дозы N-ацетилцистеина при внебольничной пневмонии. *Лечебное дело*. 2012;2:81-6 [Semash NA, Tiurin IE, Belevskii AS, Viaz'menova NI. Vysokie dozy N-atsetiltsisteina pri vnebol'nicnoi pnevmonii. *Lechebnoe delo*. 2012;2:81-6 (in Russian)].
15. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А., Баймаканова Г.Е., и др. Годичное наблюдение за больными, перенесшими острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом гриппа А/Н1Н1. *Пульмонология*. 2011;4:58-66 [Avdeev SN, Karchevskaia NA, Baimakanova GE, Cherniak AV. A one-year follow-up study of patients survived after ALI/ARDS caused by influenza A/H1N1. *Pulmonologiya*. 2011;4:58-66 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Современные представления о режимах антимикробной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких

А.А. Зайцев^{1,2}, И.В. Лещенко^{3,4}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

⁴Уральский НИИ фтизиопульмонологии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Аннотация

В публикации рассматриваются современные режимы антимикробной терапии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких с позиций обновленной версии национальных рекомендаций. Представлены показания к назначению антибиотиков, этиология обострений, факторы риска встречи с микроорганизмами, обладающими механизмами антибиотикорезистентности, алгоритм выбора антимикробного препарата.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, антимикробные препараты

Для цитирования: Зайцев А.А., Лещенко И.В. Современные представления о режимах антимикробной терапии при обострении хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum. 2023;25(9):616–621. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202406

REVIEW

Modern concepts of antimicrobial therapy regimens for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A review

Andrey A. Zaytsev^{1,2}, Igor V. Leshchenko^{3,4}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

⁴Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Yekaterinburg, Russia

Abstract

The publication discusses modern antimicrobial therapy regimens in patients with exacerbation of chronic obstructive pain. Lung diseases from the perspective of the updated version of national recommendations. Indications for prescribing antibiotics, etiological exacerbation risk factors, risk factors for encountering microorganisms with antibiotic resistance mechanisms, selection algorithm antimicrobial drug.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, antimicrobial drugs

For citation: Zaytsev AA, Leshchenko IV. Modern concepts of antimicrobial therapy regimens for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):616–621. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202406

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) на сегодняшний день является важной проблемой для практического врача. Во-первых, распространенность заболевания среди лиц старше 40 лет составляет не менее 15% и имеет тенденцию к неуклонному росту, во-вторых, ежегодное количество фатальных исходов, ассоциированных с ХОБЛ, превышает, по данным Всемирной организации здравоохранения, 3 млн человек [1–4]. Очевидно, что пациенты, переживающие обострение ХОБЛ, являются нередкими посетителями амбулаторного приема у врача общей практики, что диктует необходимость повышения

знаний у широкого круга практических специалистов. Согласно исследованиям обострение заболевания негативным образом влияет на качество жизни пациентов, сопровождается прогрессированием нарушений вентиляции и характеризуется высоким риском смерти [5, 6].

Итак, обострение ХОБЛ – событие, характеризующееся усилением одышки и/или появлением или усугублением кашля с мокротой, которое диктует необходимость изменения терапии:

- обострение может сопровождаться тахипноэ и/или тахикардией;

Информация об авторах / Information about the authors

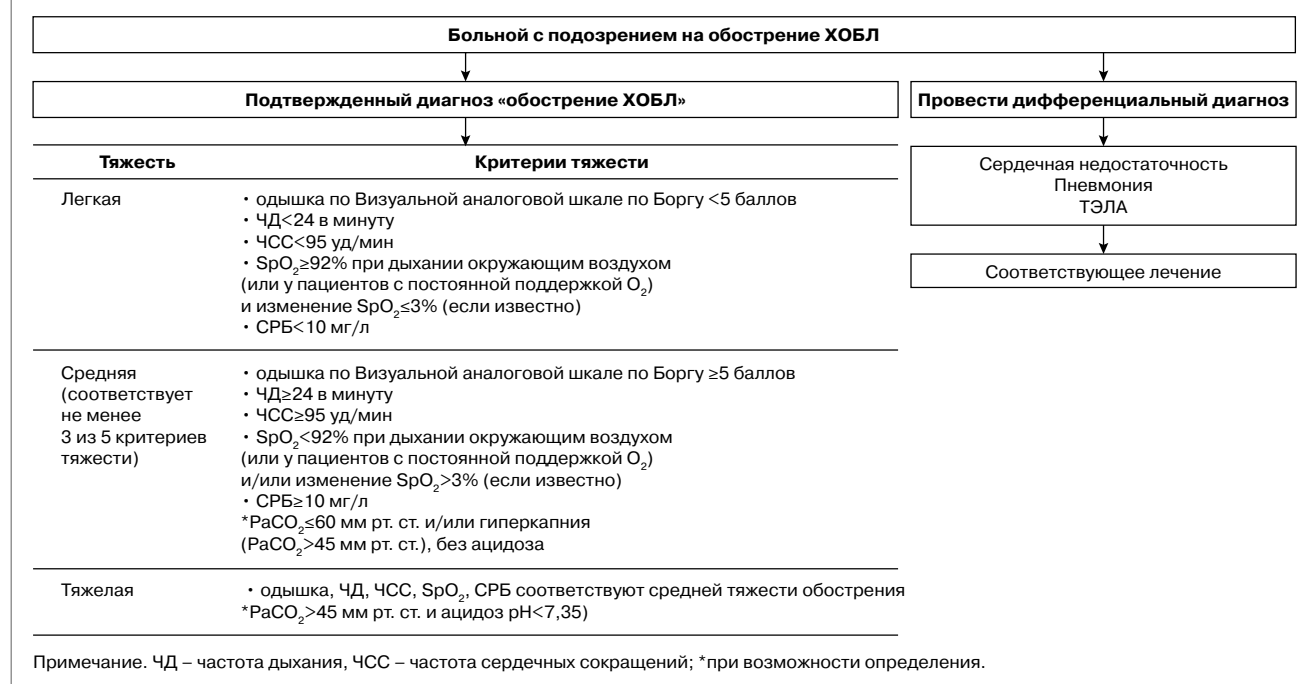
✉ Лещенко Игорь Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО УГМУ, гл. науч. сотр. УНИИФ – филиала ФГБУ «НМИЦ ФПИ». E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

✉ Igor V. Leshchenko – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University, Ural Research Institute of Phthisiopulmonology – branch of the National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases. E-mail: leshchenkoiv@yandex.ru

Andrey A. Zaytsev – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital, BIOTECH University. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0934-7313

Рис. 1. Классификация тяжести обострения ХОБЛ [3].



- как правило, связано с усилением местного и системного воспаления, вызванного инфекцией дыхательных путей [1–3].

Развитие обострений является характерной чертой прогрессирующего течения ХОБЛ. Известно, что именно обострение является, вероятно, самой частой причиной обращения больных ХОБЛ за неотложной врачебной помощью. Частое развитие обострений сопровождается длительным ухудшением (до нескольких недель) показателей функции дыхания и газообмена, ведет к более быстрому прогрессированию заболевания и значимому снижению качества жизни пациентов. Развитие обострения также сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение, что обусловлено как привлечением дополнительных лекарственных средств (антибиотики, мукоактивные препараты и пр.), так и лечением, связанным с декомпенсацией сопутствующих хронических заболеваний. Тяжелые обострения ХОБЛ являются основной причиной смерти пациентов. Экспертами GOLD-2023 предложены определение и классификация тяжести обострений ХОБЛ, получившие название «Римское предложение объединенной Рабочей группы, представленное в обновленных клинических рекомендациях «Хроническая обструктивная болезнь легких» (рис. 1) [3, 7].

Ключевые вопросы, на которые необходимо ответить практическому специалисту в случае ведения больного с обострением ХОБЛ, звучат следующим образом:

1) оценить необходимость назначения антимикробной терапии;

2) выбор наиболее эффективного препарата должен осуществляться с учетом клинической ситуации (т.е. оценка факторов риска встречи с резистентными штаммами микроорганизмов, вызвавших обострение);

3) какова оптимальная длительность применения антимикробного препарата (АМП) в конкретном случае?

Очевидно, что, отвечая на первый вопрос, необходимо понимать первопричину обострения. Как правило, чаще всего встречаются процессы, вызванные инфекционными бактериальными агентами, но порядка 20% обострений могут иметь неинфекционную причину. В их числе:

- низкая комплаентность пациентов (невыполнение врачебных предписаний в отношении базисной терапии – длительнодействующие бронхолитики) [8];

- негативное действие различных аэрополлютантов;
- декомпенсация сопутствующей патологии (застойная сердечная недостаточность и пр.);
- нерациональная терапия на амбулаторном этапе, самолечение (неадекватное использование β-блокаторов, седативных препаратов и др.);
- травмы груди, переломы ребер, ушибы легких;
- развитие тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Нередко инфекционные обострения происходят на фоне переносимой больным вирусной инфекции (грипп, риновирусная инфекция и пр. [9]). В данном случае стоит понимать, что вирусы выступают «проводником» для бактериальной флоры, колонизирующей дыхательные пути больного человека. Это важный вопрос, так как показаниями для назначения антибактериальной терапии (АБТ) являются клинические симптомы, очевидные именно для бактериального воспаления [10]. Стратификация обострений ХОБЛ, позволяющая сформировать показания к АБТ, представлена на рис. 2 [10].

Данная стратификация несет в себе важнейшую практическую цель, связанную с решением вопроса о назначении антимикробной терапии. Очевидно, что при наличии всех 3 критериев у пациента высок риск инфекционного обострения бактериальной природы, требующего назначения антибиотика [10]. Гнойная мокрота в случае ХОБЛ (в отличие от острого бронхита) является несомненным критерием бактериального воспаления, поэтому при наличии 2 из 3 признаков обострения, если пациент предъявляет жалобы на кашель с отхождением гнойной мокроты, антибиотики также будут рекомендованы [3].

Конечно, современная практика должна учитывать и дополнительные лабораторные критерии при решении этого вопроса. Например, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) ≥ 40 мг/л будет являться дополнительным аргументом в пользу назначения АМП. Очевидно, что выбрать «точку отсечения» в данном случае не просто, и врачу необходимо руководствоваться комплексной оценкой клинико-лабораторных данных. С практической точки зрения измерение уровня СРБ может также сподвигнуть практического врача на дополнительное обследование в виде рентгенографии органов грудной клетки для исключения пневмонии [3, 11]. В исследованиях, анализирующих уровень СРБ, позволяющие отграничить случаи внебольнич-

ной пневмонии от обострения ХОБЛ [11–13], фигурируют цифры 33 [11], 48 [12] и более 50 мг/л [13]. Очевидно, что лейкоцитоз более $10 \times 10^9/\text{л}$ также является дополнительным фактором в пользу назначения АМП [3].

В дополнение к изложенному критериями высокого риска бактериальной инфекции при обострении ХОБЛ являются следующие сочетания клинико-лабораторных показателей, оцениваемые в баллах [14]:

- уровень сывороточного СРБ >70 мг/л – 2 балла;
- длительность прогрессирования симптомов более 1 дня – 1,5 балла;
- число нейтрофилов в периферической крови более 9500/мкл – 1 балл.

Итого максимально – 4,5 балла – высокий риск бактериальной инфекции.

АБТ также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ с дыхательной недостаточностью, нуждающимся в высоких уровнях респираторной поддержки – инвазивной или неинвазивной вентиляции легких.

Этиология обострений ХОБЛ известна благодаря многочисленным исследованиям [3, 15], доказавшим основной вклад (75–80%) следующих микроорганизмов – *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. К менее частым микробным агентам инфекционного обострения ХОБЛ относятся *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae*. О возможной этиологической роли *P. aeruginosa* в развитии обострения ХОБЛ врачу следует задуматься, если на приеме больной со структурными изменениями легких – бронхоэктазы; у пациента тяжелые бронхообструктивные нарушения (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должного); если ранее по данным лабораторной диагностики определялась *P. aeruginosa* из образца мокроты. Кроме того, высокий риск синегнойной инфекции демонстрируют лица, ранее находившиеся на стационарном лечении (продолжительность ≥ 2 дней в течение предшествующих 90 дней); в случае частого применения АМП (≥ 4 курсов в течение года); больные, принимающие системные глюкокортикостероиды – ГКС (> 10 мг преднизолона в последние 2 нед). «Атипичные» возбудители – *Mycoplasma* и *Chlamidophila pneumoniae* – не являются частыми возбудителями обострения ХОБЛ, по некоторым данным, их роль не превышает 5% [16].

К состояниям, которые могут напоминать обострения ХОБЛ и/или утяжелять их течение, относятся пневмония, тромбоэмболия ветвей легочной артерии, декомпенсация застойной сердечной недостаточности, аритмии, развитие пневмоторакса, травма груди. Эти состояния следует дифференцировать от обострений ХОБЛ и при их наличии проводить соответствующую терапию. В плане диагностики альтернативных процессов ведущее значение имеет простой алгоритм, включающий:

- 1) определение СРБ;
- 2) общеклинический анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов;
- 3) рентгенографию органов грудной клетки;
- 4) электрокардиографию;
- 5) определение D-димера;
- 6) эхокардиографию;
- 7) определение ProBNP и прочее при наличии показаний.

Основные принципы выбора АМП при обострении ХОБЛ включают в себя оценку факторов риска инфицирования резистентными микроорганизмами (например, штаммы гемофильной палочки, вырабатывающие β -лактамазы, пенициллин-резистентные штаммы пневмококка и пр.). В их числе:

- 1) степень выраженности нарушений вентиляции по данным спирометрического исследования (градуация по GOLD);

Рис. 2. Стратификация обострений ХОБЛ [10].



2) частота обострений (2 и более в течение года);

3) возраст ≥ 65 лет; сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [3].

Помимо изложенного следует учитывать факт предшествующей антимикробной терапии, наличие иных сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, алкоголизм, заболевания печени и почек, сопровождающиеся функциональной недостаточностью и пр.), контакт с детьми, посещающими детские сады, лечение ран в домашних условиях и, конечно, предшествующие заболеванию госпитализации. Наличие данных факторов позволит предположить инфицирование «проблемными» микроорганизмами и сделать выбор в пользу «защищенных» аминопенициллинов, фторхинолонов.

У больных с легкой и средней тяжестью нарушений вентиляционной способности легких (постбронхоэктатический $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ и 50–80% – т.е. GOLD I–II соответственно) без факторов риска рекомендовано применение следующих АМП: амоксициллин или цефалоспорины III поколения для перорального приема (цефиксим, цефдиторен) или макролиды (кларитромицин, азитромицин) [3, 17–20].

Макролиды целесообразно применять в случае аллергии на β -лактамы в анамнезе. При выборе макролидного антибиотика предпочтение отдается кларитромицину. В условиях антибиотикорезистентности короткий период полувыведения (3–7 ч) кларитромицина защищает антибиотик от развития резистентности [18]. Кроме того, метаболит кларитромицина (14-гидроксикларитромицин) в отношении *H. influenzae* усиливает активность кларитромицина в 2–4 раза [18].

Цефалоспорины III поколения для перорального приема, рекомендованные у пациентов с обострением ХОБЛ, включают использование цефдиторена, цефиксима и цефподоксима. Среди них стоит выделить цефдиторен как лекарственное средство, обладающее и оптимальной антипневмококковой активностью, и воздействием на *H. influenzae* и другие возбудители. Безусловным плюсом является и тот факт, что цефдиторен изучался в целом ряде исследований, посвященных терапии обострений ХОБЛ [21, 22]. В одном из них показано, что 5-дневный курс терапии цефдитореном не уступал по клинической и микробиологической эффективности 10-дневному курсу с использованием цефуроксима [22]. А это, в свою очередь, привносит важный вклад в продолжающуюся дискуссию о длительности терапии, ведь очевидно, что более короткие курсы характеризуются лучшей переносимостью и удобством для пациента, а также лучшим комплаенсом, что имеет ключевое значение при ведении больных в амбулатории [8].

У пациентов с ХОБЛ с аналогичным нарушением бронхиальной проходимости (GOLD I–II), но при наличии факторов риска – возраст ≥ 65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥ 2 в год) – рекомендовано использовать защищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота), альтернативой является применение респираторных фторхинолонов (РФХ) – левофлоксацина или моксифлокс-

Таблица 1. Наиболее вероятные возбудители инфекционных обострений и АБТ с учетом тяжести бронхиальной обструкции по GOLD [3]

Градация по GOLD	Пост. ОФВ ₁ , %	Вероятные возбудители	Антибактериальные препараты
GOLD I–II (легкая и умеренная бронхиальная обструкция) без факторов риска	>50	<i>Haemophilus influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Амоксициллин, «новые» макролиды (кларитромицин, азитромицин), Цефалоспорины III
GOLD I–II (легкая и умеренная бронхиальная обструкция) с факторами риска*	>50	<i>Haemophilus influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP	РФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам
GOLD III (тяжелая бронхиальная обструкция)	30–50	<i>Haemophilus influenza</i> <i>M. catarrhalis</i> PRSP Гр(-) энтеробактерии	РФХ (моксифлоксацин, левофлоксацин), амоксициллин/клавуланат ампициллин/сульбактам
GOLD IV (крайне тяжелая бронхиальная обструкция)	<30	<i>Haemophilus influenza</i> PRSP Гр(-) энтеробактерии <i>P. aeruginosa</i> **	Фторхинолоны (ципрофлоксацин)/РФХ (левофлоксацин) ± антисинегнойные β-лактамы

Примечание. Пост. ОФВ₁ – постбронходилатационный ОФВ₁, PRSP – пенициллин-резистентные *S. pneumoniae*; *факторы риска: возраст ≥65 лет, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, частые обострения (≥2 в год); **предикторы инфекции *P. aeruginosa*:

- частые курсы антибиотиков: ≥2 за год;
- ОФВ₁ <30% от должной величины;
- выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*;
- частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 нед);
- бронхоэктазы.

сация [23]. Такой же режим антимикробной химиотерапии предусмотрен для лечения обострения у больных с бронхиальной обструкцией по GOLD III (ОФВ₁ 30–50%). В данном случае также предполагается, что обострение ассоциировано с «проблемными» возбудителями, обладающими механизмами антибиотикорезистентности.

В случае развития обострения у лиц с крайне тяжелыми обструктивными нарушениями вентиляционной способности легких – ОФВ₁ <30% (GOLD IV), а также при наличии факторов риска *P. aeruginosa* [инфекции: частые курсы антибиотиков ≥2 за год; ОФВ₁ <30% от должной величины; выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa*; частые курсы системных ГКС (>10 мг преднизолона в последние 2 нед); структурные изменения легких – бронхоэктазы] рекомендованы РФХ с антисинегнойной активностью – ципрофлоксацин, левофлоксацин в монотерапии или в комбинации с антисинегнойными β-лактамами (цефепим, цефоперазон и др.).

Режимы применения АМП в соответствии с вероятными возбудителями инфекционных обострений ХОБЛ представлены в табл. 1 [3].

Продолжительность АБТ инфекций нижних дыхательных путей до настоящего времени является предметом дискуссий. Например, ранее рекомендуемая длительность АБТ обострений ХОБЛ варьировала от 5 до 10 сут. Впоследствии появились исследования, свидетельствующие о том, что более короткие курсы (5–7 дней) сопровождаются сравнимой клинической и бактериологической эффективностью по сравнению с более длительным применением антибиотика [24–26]. При этом, очевидно, более короткие курсы удобны для больного, сопровождаются меньшим количеством нежелательных явлений и лучшей комплаентностью [8]. Таким образом, оптимальная рекомендованная продолжительность антимикробной терапии при нетяжелом обострении ХОБЛ составляет 5–7 сут [3].

Завершая разговор об антимикробной терапии обострений ХОБЛ, стоит упомянуть и о методах профилактики. Так, вакцинация против пневмококковой инфекции может снизить заболеваемость тяжелой пневмококковой пневмонией с бактериемией, но такие ситуации являются относительно редкими. Влияние вакцинации на частоту обострений ХОБЛ, смертность пациентов требует дальнейшего изучения. Но с целью снижения заболеваемости тяжелыми инвазивными пневмококковыми инфекциями всем пациентам с ХОБЛ необходимо рекомендовать проведение вакцинации. Режим вакцинации следующий: лицам 18–64 лет,

страдающим ХОБЛ, рекомендуется вводить 1 дозу пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), затем, не ранее чем через 1 год, – 1 дозу пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ23) [27].

Учитывая тот факт, что вирусная инфекция нередко является первопричиной развития обострений, очевидно, что снижение заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом может привести к снижению их частоты [28]. В связи с этим больным ХОБЛ целесообразно проводить ежегодную вакцинацию против гриппа [29].

В последние годы появился ряд свидетельств эффективности использования бактериальных лизатов для снижения частоты обострений ХОБЛ. Например, использование OM-85 и PMBL® продемонстрировало (в том числе в метаанализе) как уменьшение потребности в привлечении антимикробной химиотерапии, так и снижение числа обострений ХОБЛ, если таковые все же регистрировались [30, 31]. Впрочем, необходимы дальнейшие исследования, которые определяют фенотипы пациентов, профилактическое значение и роль бактериальных лизатов в режимах ведения пациентов с ХОБЛ.

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 of 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

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 15.08.2023.
- Roche N, Huchon G. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Prat*. 2004;54(13):1408-13.
- Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких, 2023 (проект). Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. Ссылка активна на 15.08.2023 [Clinical recommendations. Chronic obstructive pulmonary disease, 2023 (project). Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/HOBL_2023_draft.pdf. Accessed: 15.08.2023 (in Russian)].
- The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> Accessed: 15.08.2023.
- Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847-52.
- Soler-Cataluña J, Martínez-García M, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;64:925-31.
- Celli B, MacNee W. ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-8.
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Комплаентность пациентов с инфекциями дыхательных путей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008;1:50-9 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Patient compliance with antimicrobial therapy of lower respiratory tract infections. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2008;1:50-9 (in Russian)].
- Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10:80-6 [Zaitsev AA, Sinopal'nikov AI. Rational'naia farmakoterapija ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. *Consilium Medicum*. 2008;10:80-6 (in Russian)].
- Anthonisen N, Manfreda J, Warren C, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
- Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest*. 2004;125:1335-42.
- Bafadhel M, Clark T, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. *Chest*. 2011;139(6):1410-7.
- Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е., Зубайрова П.А. Возможности С-реактивного белка в диагностике бактериальной инфекции и пневмонии у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Уральский медицинский журнал*. 2008;13:19-24 [Avdeev SN, Baimakanova GE, Zubairova PA. Vozmozhnosti S-reaktivnogo belka v diagnostike bakterial'noi infektsii i pnevmonii u bol'nykh s obostreniem khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2008;13:19-24 (in Russian)].
- Ruiz-González A, Sáez-Huerta E, Martínez-Alonso M, et al. A Simple Scoring System to Differentiate Bacterial from Viral Infections in Acute Exacerbations of COPD Requiring Hospitalization Int. *J Cron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:773-9. DOI:10.2147/COPD.S356950
- Sethi S, Murphy T. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355.
- Diederens B, van der Valk P, Kluytmans J, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:240-4.
- Guggenbichler J, Kastner H. The influence of macrolide antibiotics on the fecal and oral flora. *Infect Med*. 1998;15:17-25.
- Hardy DJ, Swanson RN, Rode PA, et al. Enhancement of the In Vitro and In Vivo Activities of Clarithromycin against *Haemophilus influenzae* by 14-Hydroxy-Clarithromycin, Its Major Metabolite in Humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990;34:1407-13.
- Козлов Р.С., Дехнич А.В. Цефдиторен пивоксил: клинико-фармакологическая и микробиологическая характеристика. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;2:111-29 [Kozlov RS, Dekhnic AV. Cefditoren pivoxil: clinical, pharmacological, and microbiological aspects. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2014;2:111-29 (in Russian)].
- Giménez M, Aguilar L, José Granizo J. Revisiting cefditoren for the treatment of community-acquired infections caused by human-adapted respiratory pathogens in adults. *Multidisciplinary Resp Med*. 2018;13:40. DOI:10.1186/s40248-018-0152-5
- Miyazaki T, Fukushima K, Hashiguchi K, et al. Efficacy and safety of cefditoren pivoxil for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective multicenter interventional study. *J Infect Chemother*. 2019;25(9):702-7.
- Alvarez-Sala JL, Karlos P, Martínez-Beltrán J, et al. Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(5):1762-7. DOI:10.1128/AAC.50.5.1762-1767.2006
- Canut A, Martín-Herrero J, Labora A, Maortua H. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:605-62.
- Falagas M, Avgeri S, Matthaiou D, Dimopoulos G. Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(3):442-50.
- Lorenz J, Steinfeld P, Drath L, et al. Efficacy and Tolerability of 5- vs 10-Day Cefixime Therapy in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Clin Drug Investig*. 1998;15(1):13-20.
- Chodosh S, DeAbate C, Haverstock D, et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group. *Respir Med*. 2000;94:18-27.
- Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Брико Н.И., и др. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(1):5-8 [Kozlov RS, Avdeev SN, Briko NI. Vaccination against pneumococcal infections in adults. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*. 2018;20(1):5-8 (in Russian)].
- Синопальников А.И., Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию обострений хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2009;10:45-9 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Sovremennyy vzglyad na farmakoterapiju obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Lechashchii vrach*. 2009;10:45-9 (in Russian)].
- Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD002733.
- Cazzola M. A new bacterial lysate protects by reducing infectious exacerbations in moderate to very severe COPD. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trends Med*. 2006;6(3):199-207.
- Huang Y, Pei Y, Qian Y, et al. A meta-analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:977124. DOI:10.3389/fmed.2022.877124

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Рациональная муколитическая терапия амброксомом: спорное и бесспорное

С.Л. Бабак✉, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Многолетний опыт применения амброксола основан на его возможности регулировать базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Основным показанием для амброксола является муколитическая терапия острых и хронических бронхолегочных заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией и нарушением транспорта слизи. Амброксол обладает рядом следующих свойств: высокая секретолитическая активность (способствует клиренсу слизи, облегчает отхаркивание мокроты, уменьшает продуктивный кашель); противовоспалительная и антиоксидантная активность; локальный обезболивающий (анестетический) эффект посредством блокады натриевых каналов клеточных мембран. Эффект анестезии слизистых оболочек относят к новому фармакологическому действию амброксола, полезному в терапии острых инфекций дыхательных путей. Эффективность и безопасность применения амброксола в клинической практике подтверждена полувекowym опытом его назначения. Целью настоящей публикации явилась актуальная оценка спорных и бесспорных химических, фармакологических, клинических данных о свойствах амброксола в концепции современной «восстановительной муколитической терапии», способной улучшить терапию и прогноз пациентов, имеющих гиперсекрецию трахеобронхиального секрета, нарушения мукоцилиарного клиренса и непродуктивный кашель.

Ключевые слова: амброксол, мукоцилиарный клиренс, трахеобронхиальный секрет, секретолитическая активность, мукокинетическая активность, муколитическая терапия, непродуктивный кашель

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Рациональная муколитическая терапия амброксомом: спорное и бесспорное. Consilium Medicum. 2023;25(9):623–628. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202405

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Rational mucolytic therapy with ambroxol: controversial and indisputable. A review

Sergey L. Babak✉, Marina V. Gorbunova, Andrey G. Malyavin

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Many years of experience in the use of ambroxol is based on its ability to regulate the basic mechanisms of physiological production and transport of bronchial mucus. The main indication for ambroxol is the mucolytic therapy of acute and chronic bronchopulmonary diseases associated with hypersecretion and impaired mucus transport. Ambroxol has a number of the following properties: high secretolytic activity (promotes mucus clearance, facilitates expectoration of sputum, reduces productive cough); anti-inflammatory and antioxidant activity; local analgesic (anesthetic) effect through the blockade of sodium channels of cell membranes. The effect of anesthesia of the mucous membranes is attributed to the new pharmacological action of ambroxol, useful in the treatment of acute respiratory tract infections. The efficacy and safety of ambroxol in clinical practice has been confirmed by half a century of experience in its administration. The purpose of this publication was an up-to-date assessment of the controversial and indisputable chemical, pharmacological, clinical data on the properties of ambroxol in the concept of modern “recovery mucolytic therapy” that can improve the therapy and prognosis of patients with tracheobronchial secretion hypersecretion, impaired mucociliary clearance and unproductive cough.

Keywords: ambroxol, mucociliary clearance, tracheobronchial secretion, secretolytic activity, mucokinetic activity, mucolytic therapy, nonproductive cough

For citation: Babak SL, Gorbunova MV, Malyavin AG. Rational mucolytic therapy with ambroxol: controversial and indisputable. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):623–628. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202405

Введение

Кашель с мокротой (продуктивный кашель) является важным клиническим симптомом тяжести острого или хронического легочного заболевания и аргументом за назначение муколитических и мукоактивных препаратов.

Основной эффект муколитических препаратов состоит в их воздействии на вязкость секрета, его объем и характер мобилизации из крупных и мелких бронхов [1].

В настоящей публикации мы постарались рассмотреть спорные и бесспорные аспекты клинического приме-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабак Сергей Львович** – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Горбунова Марина Валентиновна – д-р мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: mgorb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2039-0072

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

✉ **Sergey L. Babak** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

Marina V. Gorbunova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: mgorb@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2039-0072

Andrey G. Malyavin – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

нения амброксола – уникального восьмого метаболита бромгексина, который обладает выраженным влиянием на мукоцилиарный клиренс (МЦК) и сурфактант. В настоящее время амброксол возможно рассматривать как «лекарственный мультитул» – препарат, сочетающий в себе множественные механизмы действия при острых респираторных заболеваниях с гиперсекрецией (например, острый бронхит – ОБ) [2], при обострениях хронического бронхита [3] и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [4], у пациентов с муковисцидозом [5], при терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [6], у больных бронхиальной астмой [7, 8], при антиоксидантной терапии [9], для предупреждения бронхолегочных осложнений после торакальных вмешательств [10], при легочных альвеолярных протеинозах [11]. В экспериментальных исследованиях на животных изучаются возможности применения амброксола для уменьшения неопластического поражения и фиброза легочной ткани [12].

Бесспорное: основные свойства амброксола

Химическая формула, клиническая фармакокинетика и метаболизм

Амброксола гидрохлорид (амброксол) представляет собой производное бензиламинов – транс-4-[(2-амино-3,5-дибромбензил) амино] циклогексанола гидрохлорид. По своей химической формуле амброксол – активный N-десметил – метаболит бромгексина – синтетического производного алкалоида вазицина – вещества, получаемого путем экстракции из растения *Adhatoda vasica* (адатода сосудистая), которое в последние 900 лет известно в аюрведической медицине арабских и европейских стран как противовоспалительное, обезболивающее, отхаркивающее, диуретическое, противоастматическое и abortивное средство, обладающее к тому же антисептическими, инсектицидными, успокоительными и противоспазматическими свойствами. Амброксол отличается от бромгексина отсутствием метильной группы и наличием гидроксильной группы в пара-транспозиции циклогексильного кольца (рис. 1) [13].

Фармакокинетика амброксола хорошо понимаема: после его внутривенной инфузии общий плазматический клиренс составит 660 мл/мин, в то время как почечный клиренс (53 мл/мин) не превысит 8% [14]. Объемное распределение амброксола высокое (около 560 л, с более чем 17-кратным накоплением в легких по сравнению с плазмой крови), поэтому период его полувыведения длительный (10 ч). Абсолютная биодоступность после перорального приема составляет 79%, а устойчивый дозозависимый эффект имеется в диапазоне от 30 до 500 мг для таблетированных форм. Абсорбция (поглощение) быстрая: T_{max} – 1,6 ч. Связывание с белками плазмы составляет 90% [15].

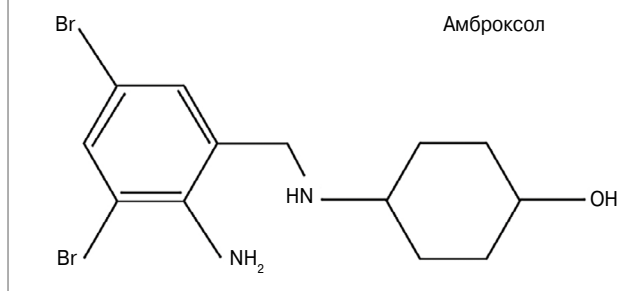
Амброксол выводится из организма посредством биотрансформации, в которой фаза-1 представлена метаболитами 3,5-дибромантраниловой кислоты. Фаза-2 представлена разнообразными глюкуронидами. Установлено, что именно цитохром P4503A4 ответствен за «оксидативный метаболизм» амброксола. Тем не менее никаких существенных лекарственных взаимодействий (лекарство-лекарство) у амброксола не установлено [16].

В настоящее время существует многообразие лекарственных форм амброксола: внутривенные и внутримышечные растворы, сиропы, гранулы, таблетки, капсулы, суппозитории и медленно высвобождающиеся оральные формы [13].

Мукокинетический дозозависимый эффект

В исследованиях на лабораторных животных (морские свинки) амброксол достоверно и дозозависимо повышал бронхиальную секрецию [17]. Он достоверно увеличивал

Рис. 1. Химическая формула амброксола.



объем жидкости в респираторном тракте анестезированных кроликов в течение 9 ч [18]. При интратрахеальном введении (хорьки и собаки) амброксол дозозависимо повышал секрецию гликопротеинов в муцинах. Установлено, что рациональным следует признать ингаляционную доставку амброксола для его прямого интратрахеального действия (небулайзерная терапия) [19].

Стимуляция мукоцилиарной активности

В исследованиях бронхолегочных препаратов у лабораторных животных (крысы, хомячки, кошки) амброксол значительно усиливал мукоцилиарную активность. Под действием амброксола установлено выраженное усиление частоты цилиарных сокращений в клетках трахеи морских свинок [20]. При действии амброксола *in situ* установлен дозозависимый эффект усиления клиренса трахеобронхиальной слизи, что объективно свидетельствует о высокой мукоцилиарной активности, особенно при интрабронхиальном введении [21].

Стимуляция синтеза легочного сурфактанта

В отличие от других мукоактивных средств амброксол способен активировать легочный сурфактант – поверхностно-активное вещество, способное блокировать прилипание слизи к стенкам бронхиального дерева и усиливать механизмы защиты от вирусов (например, гриппа А). Амброксол является единственным муколитиком, способным активно воздействовать на продукцию сурфактанта альвеолоцитами II типа и клетками Клара [22]. У лабораторных животных, леченных амброксолом в дозе 200 мг/кг в сутки перорально, установлено увеличение числа включений (инкорпораций) 3Н-пальмитиновой кислоты в альвеолярную ткань, что достоверно усиливало синтез легочного сурфактанта [23]. Усиление синтеза сурфактанта при назначении амброксола исследовалось на модели вызванного ОРДС взрослых минипигов (маленьких свинок) при аспирации ими соляной кислоты (HCl). Амброксол способствовал выживанию всех леченых особей, в то время как в контрольной группе все животные погибли в течение 12 ч. Авторами сделан объективный вывод, что регуляция уровня сурфактанта альвеолоцитами II типа под действием амброксола является главным защитным механизмом, способным противодействовать вирусной инфекции и ОРДС, особенно при ингаляционном пути доставки препарата [24].

Антиоксидантная и противовоспалительная активность

Способность амброксола поглощать свободные радикалы изучена и документирована. Установлено действие амброксола по защите легочной системы от оксидативного стресса и свободных радикалов, образующихся при вдыхании табачного дыма, ингаляции токсических веществ, а также активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов [25].

Противовоспалительные свойства амброксола исследованы при оценке оксидативной и протеолитической гистотоксической активности нейтрофилов. Доказано, что амброксол способен:

- 1) подавлять продукцию супероксид аниона и хлорноватистой кислоты (HOCl);
- 2) сдерживать экзоцитоз эластазы и первичных миелопероксидаз позитивных гранул;
- 3) нарушать продукцию HOCl путем уменьшения доступа к миелопероксидазе;
- 4) непосредственно поглощать HOCl и защищать α -1-антитрипсин от нейтрофильно индуцированной инактивации;
- 5) восстанавливать мощность антипротеазных комплексов;
- 6) инактивировать эластазы [26].

Более того, амброксол снижает уровень гистамина и уменьшает высвобождение моноцитами легких, кожи, кишечника «фактора роста тучных клеток», ответственного за развитие острой фазы гиперчувствительности немедленного типа с последующим сокращением гладких мышц, вазодилатацией и усилением сосудистой проницаемости. Установлено, что амброксол уменьшает бронхиальную констрикцию путем подавления выброса гистамина и лейкотриенов [27].

В острой модели вирусного повреждения легких (ОРДС) у лабораторных животных амброксол уменьшал индуцированное липополисахаридами легочное кровотечение, отек, экссудацию и нейтрофильную инфильтрацию. При терапии амброксолом достоверно уменьшались фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста β 1 в бронхоальвеолярном лаваже, что свидетельствовало о его защитном эффекте в отношении легочной ткани [28]. При гриппозной инфекции лабораторных животных (мыши) амброксол эффективно подавлял мультиплицирование вируса А в жидких средах дыхательных путей, что достоверно повышало выживаемость. Таким образом, амброксол обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, обусловленными подавлением выброса гистамина и уменьшением синтеза лейкотриенов, что обеспечивает защитную функцию при ОРДС или вирусной инфекции дыхательных путей [29].

Местный обезболивающий (анестезирующий) эффект

Интересно, что местное анестезирующее свойство амброксола впервые описано еще в 1977 г. Однако его основной молекулярный механизм действия оставался мало понятен. В настоящее время имеются неопровержимые доказательства того, что амброксол ингибирует нейронный вольтаж-зависимый натриевый канал (Na⁺), почему и имеет выраженное локальное анестезирующее действие. Доказано, что именно ингибирование Na⁺ подавляет ирритативный кашель и болевой компонент (першение в горле) при острых респираторных вирусных инфекциях дыхательных путей [30].

Дискуссия: клиническое применение муколитиков

Достаточно очевидно, что любое применение лекарственного средства в широкой клинической практике должно основываться на результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ), охватывающих репрезентативную выборку пациентов (≥ 3 тыс. человек), формирующих правило с высоким уровнем убедительности рекомендаций (от А – высокий до D – низкий) и высоким уровнем достоверности доказательств (от 1 – высокий до 5 – низкий). В противном случае возможность «врачебной ошибки», нежелательных и побочных эффектов лекарства высока, а эффективность алгоритмов терапии становится

весьма спекулятивной [31]. Именно такая ситуация сформировалась за последние годы вокруг большинства мукоактивных препаратов. В настоящее время происходит пересмотр большинства РКИ, когда первичными конечными точками становятся:

- 1) влияние препарата на смертность;
- 2) влияние препарата на обострения болезни;
- 3) влияние препарата на состояние здоровья и качество жизни.

Для текущей дискуссии о клиническом применении муколитиков мы обратимся к двум крупным метаанализам Р. Poole и соавт. (2019 г.) и Е. Papadopolou и соавт. (2023 г.), соответствующим «добросовестной клинической практике» (от англ. Good Clinical Practice) и применимым в реальной клинической практике для терапии острых и хронических заболеваний дыхательных путей у взрослых.

Муколитики в сравнении с плацебо при хроническом бронхите или ХОБЛ (2019 г.) [32]

В метаанализ включены 38 РКИ с общим числом участников 10 377 человек. Исследования длились от 2 мес до 3 лет. Муколитиками являлись: N-ацетилцистеин, карбоцистеин, эрдостеин и амброксол, которые принимались не менее 1 раза в день. Первичными точками стали обострения и количество дней нетрудоспособности [32].

Влияние на обострение заболевания

Отношение шансов (ОШ) отсутствия обострений за весь период исследования при лечении муколитиками в двойных слепых исследованиях оказалось выше по сравнению с плацебо (ОШ Пето 1,69, 95% доверительный интервал – ДИ 1,53–1,88; $p < 0,001$; число участников – 6460; исследований – 26; $I^2 = 62\%$; доказательства умеренной степени достоверности). Число пациентов, необходимое для лечения с благоприятным исходом (number needed to treat for an additional beneficial outcome), составило 8 (95% ДИ 7–10). Другими словами, с хорошей степенью достоверности муколитики на 69% уменьшают вероятность обострения заболевания у 8 из 10 изученных пациентов [32].

Обострения у пациентов, использующих ингаляционные глюкокортикостероиды

Группировка исследований в зависимости от того, использовались или запрещались (или неясно) ингаляционные глюкокортикостероиды, не выявила, что это является важным модификатором эффекта. Тест на различия в подгруппах являлся отрицательным ($\text{Chi}^2 = 1,64$, $\text{df} = 2$; $p = 0,44$). Другими словами, положительные эффекты муколитической терапии не зависят от использования пациентами терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [32].

Количество дней нетрудоспособности на 1 пациента в месяц

Проведенный метаанализ установил значительное снижение количества дней нетрудоспособности (больничные дни) на 0,43 дня при использовании муколитической терапии по сравнению с плацебо (95% ДИ -0,56–0,30; 9 исследований; $n = 2259$; доказательность умеренная). Этот результат оказался связан с высоким уровнем гетерогенности ($I^2 = 61\%$). Другими словами, муколитическая терапия оказывает умеренный эффект на продолжительность дней нетрудоспособности в зависимости от лекарственного средства. Наилучшие показатели имелись у ретардных форм амброксола в дозе 90 мг/сут [32].

Влияние на жизненную емкость легких

В 12 исследованиях изучалось влияние муколитиков на изменение жизненной емкости легких (ЖЕЛ). Объединенный эффект выявил преимущество в 50 мл муколи-

тика над плацебо (MD 0,05; 95% ДИ -0,00–0,10; $p=3127$; $I^2=0\%$), однако ДИ не включает различий между группами. Другими словами, влияние муколитиков на ЖЕЛ не установлено [32].

Влияние на смертность

Одиннадцать исследований представили данные о количестве смертей в группах муколитиков и плацебо, не выявив существенных различий, но ДИ оказался широк (ОШ Пето 0,98; 95% ДИ 0,51–1,87; $p=3527$; доказательство умеренной степени достоверности). Другими словами, влияние муколитиков на смертность пациентов не установлено [32].

Нежелательные явления

Метаанализ общего числа нежелательных явлений (НЯ) свидетельствует в пользу муколитической терапии, но с некоторой неоднородностью (ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74–0,94; $I^2=46\%$; $p=7264$; доказательство умеренной степени достоверности). При использовании модели со случайными эффектами этот результат менее точен, а ДИ не содержит различий (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,69–1,00). Другими словами, муколитическая терапия указанными дозами хорошо переносилась подавляющим числом пациентов [32].

Муколитики при обострениях ХОБЛ: метаанализ (2023 г.) [33]

В данном метаанализе изучались безопасность и эффективность муколитиков в качестве дополнительной терапии обострений у пациентов с ХОБЛ. В метаанализ вошли 24 РКИ с участием 2192 пациентов с ХОБЛ с обострениями. Муколитиками являлись: N-ацетилцистеин, эрдостеин, бромгексин и амброксол, которые принимались не менее 1 раза в день. Первичные точки:

- 1) респираторные симптомы, сообщаемые пациентом, преимущественно оцениваемые с помощью валидизированных опросников;
- 2) успех терапии, определяемый как комплексный показатель общего исхода обострения, оцененный врачом и/или шкалой симптомов, признаков и/или результатов лабораторных исследований [33].

Влияние на респираторные симптомы

Муколитики продемонстрировали потенциальную пользу от их применения при обострениях ХОБЛ. У большинства пациентов после терапии муколитиками наблюдалось отсутствие кашля по сравнению с контрольной группой (относительный риск – ОР 1,93; 95% ДИ 1,15–3,23; $I^2=29\%$; $p=276$; умеренная достоверность). Кроме того, легкость отхождения мокроты после терапии значительно повышалась при использовании муколитиков по сравнению с контролем (ОР 2,94; 95% ДИ 1,68–5,12; $I^2=0\%$; $p=149$; умеренная достоверность). Вязкость мокроты оценивалась невалидизированными шкалами только в 4 исследованиях, 3 из которых показали значительное улучшение в группе муколитиков. Другими словами, муколитическая терапия с хорошей достоверностью и значительно (≈ 2 раза) устраняла кашель, повышала (≈ 3 раза) легкость отхождения секрета и восстанавливала вязкость мокроты у пациентов с обострением ХОБЛ [33].

Влияние на успех терапии обострений ХОБЛ

Муколитики значительно повышали успешность терапии обострений ХОБЛ (ОР 1,37; 95% ДИ 1,08–1,73; $I^2=63\%$; умеренная достоверность). В двух исследованиях также оценивался неуспех терапии муколитиками (ОР 0,81; 95% ДИ 0,21–3,06; $I^2=0\%$; $p=287$; низкая достоверность). Другими словами, муколитическая терапия с хорошей достоверностью и значительно ($\approx 1,4$ раза) повышала успешность терапии обострений у пациентов с ХОБЛ [33].

Влияние на длительность госпитализации пациентов с обострением ХОБЛ

Терапия муколитиками не приводила к сокращению продолжительности пребывания в стационаре, при этом медиана пребывания варьировала: 6–10,5 дня в группах муколитиков и 5,5–10,2 дня в контрольных группах без межгрупповых различий (MD -1,04; 95% ДИ -4,66–2,58, $I^2=76\%$, $p=114$; низкая степень достоверности) [33].

Смертность, безопасность и НЯ

Данные о безопасности во всех включенных в метаанализ РКИ являлись скудными. Смертность зарегистрирована в 4 исследованиях и не имела межгрупповых различий (ОР 0,73; 95% ДИ 0,11–4,90, $I^2=16\%$, $p=173$; очень низкая достоверность). Мониторинг серьезных НЯ проводился в 2 исследованиях ($n=109$); в них не зафиксировано ни одного НЯ в группе муколитиков, что подтверждает их безопасность (низкая степень достоверности). В 4 исследованиях представлены данные о НЯ, которые трудно анализировать, и они не имели межгрупповых различий (ОР 0,74; 95% ДИ 0,23–2,32, $I^2=0\%$, $p=272$; очень низкая степень достоверности). Другими словами, муколитическая терапия не влияла на смертность больных с обострением ХОБЛ, хорошо переносилась и являлась безопасной у большинства пациентов [33].

Дискуссия: клиническое применение амброксола

В ходе многолетней врачебной практики амброксол признается субстанцией, активно влияющей на базовые механизмы физиологической продукции и транспорта бронхиальной слизи. Он обладает выраженным муколитическим, секретомоторным действием, восстанавливает физиологические механизмы очистки дыхательных путей, способствует предотвращению «прилипания» вязкого секрета, снижает сопротивление дыхательных путей и способствует бронхоальвеолярной аэрации. Благодаря своим уникальным механизмам действия амброксол в состоянии восстановить и улучшить защиту легких от инфекции (естественные защитные силы). Именно амброксол оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действия, которые являются полезными в уравнивании воспалительных реакций, облегчении симптомов кашля и простуды [13].

Амброксол в схемах терапии пациентов с гиперсекрецией слизи

Анализ клинических свойств амброксола показывает необходимость его использования в схемах лекарственной терапии у пациентов с бронхолегочными заболеваниями и гиперсекрецией слизи. Таким образом, очерчивается основная группа пациентов, у которых муколитическая терапия способна уменьшить число обострений заболевания и создает условия для постоянства «бронхиальной гигиены». По нашему мнению, к таковым возможно отнести:

- Е 84.0 Кистозный фиброз с легочными проявлениями.
- J01 Острый синусит.
- J02 Острый фарингит.
- J04 Острый ларингит и трахеит.
- J04.1 Острый трахеит.
- J18 Пневмония без уточнения возбудителя.
- J20 Острый бронхит.
- J20–J22 Другие острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей.
- J22 Острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей неуточненная.
- J31 Хронический ринит, назофарингит и фарингит.
- J32 Хронический синусит.
- J37 Хронический ларингит и ларинготрахеит.
- J40 Бронхит, не уточненный как острый или хронический.

- J40-J47 Хронические болезни нижних дыхательных путей.
- J42 Хронический бронхит неуточненный.
- J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь.
- J45 Астма.
- J47 Бронхоэктатическая болезнь (bronхоэктаз).
- R22 Дыхательное расстройство у новорожденного (дис-тресс).
- R05 Кашель.
- R09.3 Мокрота.
- Z100 КЛАСС XXII Хирургическая практика.

Среднесуточные дозы амброксола и его безопасность в схемах терапии

По нашему мнению, принципиально важно помнить о дозозависимом эффекте амброксола. Даже допуская возможность широкой вариации доз, рациональным следует считать диапазон значений от 1,2 до 6 мг/кг массы тела. Необходимо помнить, что максимальную суточную дозу необходимо разделить на 2–3 приема, связав ее с приемом пищи. От вечернего/ночного приема лекарства следует воздержаться из-за снижения активности реснитчатого эпителия в период сна. Безопасность амброксола хорошо изучена и оценена при терапии более 15 тыс. пациентов в 100 исследованиях, что составило примерно 4 789 563 пациенто-года [34]. К редко встречаемым реакциям на применение амброксола можно отнести кожные высыпания, тошноту и рвоту, боли в животе, диспепсию, анафилактические реакции. Частота встречаемости НЯ не превышала таковую для других мукоактивных препаратов [35]. Другими словами, амброксол является легко дозируемой, высоко безопасной мукоактивной субстанцией, хорошо переносимой взрослыми и детьми.

Рациональные схемы терапии и способы доставки амброксола

По нашему мнению, следует помнить золотое правило: «Способ доставки лекарства так же важен, как и его химическая формула!» Именно поэтому рекомендуется инициировать терапию с ингаляционного пути введения амброксола посредством небулайзера. Преимущества неоспоримы:

- 1) возможность широкого варьирования дозы;
- 2) местные анестезирующие эффекты амброксола (пре-кращается першение и уменьшается кашель);
- 3) высокая концентрация препарата в трахеобронхиальном дереве.

Кроме того, мелкая дисперсия и высокая респираторная фракция (объема 2–3 мл) обеспечивают проникновение амброксола в мелкие бронхи, где реализуются его прямое муколитическое, секретомоторное, противовоспалительное и антиоксидантное действия. Важно помнить, что «атомизация» раствора в небулайзерной камере вызывает охлаждение аэрозоля, почему для эффективной небулизации раствор амброксола необходимо подогреть до 26–29°C (чтобы не вызывать рефлекторного кашля и бронхоспазма). Длительность небулайзерной терапии амброксолом должна составлять 7–10 дней, хотя ее первые эффекты возможны уже через 1,5–2 ч от начала. Фактически именно в первые 7 дней «простудных явлений» у пациента существует высокая потребность нормализации и поддержания эффективного МЦК.

Рациональные схемы восстановительной терапии амброксолом

Амброксол разумно использовать для длительной (≥ 3 мес) противовоспалительной и антиоксидантной терапии у пациентов с ХОБЛ. В таких случаях рационально использовать уникальные ретардные формы – капсулы для взрослых по 75 мг амброксола. Рекомендованная схема те-

рапии предусматривает назначение среднесуточной дозы 75–150 мг, длительностью от 3 до 12 мес. Безопасность и эффективность такой схемы терапии доказана в исследовании AMETHIST [4].

Длительная терапия амброксолом (≥ 3 мес) рациональна при остром поражении легких, когда воздействие на сурфактантную систему является первоочередной задачей. В таких случаях целесообразна как внутривенная, так и ингаляционная доставка препарата в течение 6–8 мес. Рекомендованы среднесуточные дозы 1,2–6,0 мг/кг массы тела. Сочетание внутривенного и ингаляционного путей доставки амброксола рационально при терапии пациентов с внебольничной пневмонией, поскольку открывает широкие возможности для антибактериальной терапии. Это связано с уникальной особенностью амброксола повышать концентрацию антибиотика в «пораженном легком». В таких случаях рекомендованная схема терапии превышает 3 нед, поэтому возможно ожидать антиоксидантные и противовоспалительные эффекты амброксола. Более того, применение указанной схемы в течение 2 мес у лиц, перенесших пневмонию, формирует так называемую барьерную защиту, что способствует уменьшению последующих рецидивов вирусных инфекций и простудных явлений.

Закключение

В настоящее время разнообразные лекарственные формы амброксола находят все большее применение при различных формах острых и хронических воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. «Второе прочтение» и поиск новых уникальных свойств амброксола методами «медицины доказательств» открывают новую страницу практической медицины – «восстановительная муколитическая терапия». Рациональная муколитическая терапия амброксолом основана как на знании особенностей фармакокинетики и метаболизма препарата, так и клинических эффектах, доказанных в ходе современных РКИ у пациентов с различной респираторной патологией. В то же время разумно использовать дозозависимый эффект при назначении различных лекарственных форм препарата. Важно знать, что современные схемы муколитической терапии амброксолом позволяют практикующему специалисту значимо уменьшить число обострений и госпитализаций пациентов с хроническими легочными заболеваниями, а значит, существенно влияют на прогноз и течение легочного заболевания с гиперсекрецией слизи и нарушениями МЦК.

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.

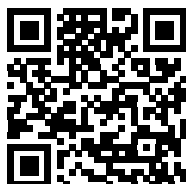
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Houtmeyers E, Gosselink R, Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J*. 1999;14(2):452-67.
- Зайцев А.А., Лещенко И.В., Эсаулова Н.А., Викторова И.А. Оценка эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего амброксол, гвайфенезин и левосальбутамол, в сравнении с фиксированной комбинацией бромгексин/гвайфенезин/сальбутамол в терапии продуктивного кашля у взрослых пациентов с острым бронхитом. *Терапевтический архив*. 2023;95(3):236-42 [Zaitsev AA, Leshchenko IV, Esaulova NA, Viktorova IA. Evaluation of the efficacy and safety of a combination drug containing ambroxol, guaifenesin, and levosalbutamol versus a fixed-dose combination of bromhexine/guaifenesin/salbutamol in the treatment of productive cough in adult patients with acute bronchitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(3):236-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.03.202099
- Prevention of chronic bronchitis exacerbations with ambroxol (mucosolvan retard). An open, long-term, multicenter study in 5,635 patients. *Respiration*. 1989;55(Suppl.):84-96.
- Malerba M, Ponticelli A, Radaeli A, et al. Effect of twelve-months therapy with oral ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial). *Pulm Pharmacol Ther*. 2004;17(1):27-34. DOI:10.1016/j.pupt.2003.08.004
- Ratjen F, Wonne R, Posselt HG, et al. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1985;144(4):374-8. DOI:10.1007/BF00441781
- Baranwal AK, Murthy AS, Singhi SC. High-dose Oral Ambroxol for Early Treatment of Pulmonary Acute Respiratory Distress Syndrome: an Exploratory, Randomized, Controlled Pilot Trial. *J Trop Pediatr*. 2015;61(5):339-50. DOI:10.1093/tropej/fmv033
- Aleksa VI, Prozorova VK, Mal'tseva NA, Shatikhina LN. Effectiveness of lasolvan in patients with chronic obstructive bronchitis and non-atopic bronchial asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2001;73(3):48-51.
- Шмелева Н.М. Мукоурегирующая терапия при заболеваниях органов дыхания: возможности амброксола. *Consilium Medicum*. 2012;14(11):7-11 [Shmeleva NM. Mukoreguliruyushchaya terapiya pri zabolovaniyakh organov dykhanii: vozmozhnosti ambroksola. *Consilium Medicum*. 2012;14(11):7-11 (in Russian)].
- Cavalu S, Sharaf H, Saber S, et al. Ambroxol, a mucolytic agent, boosts HO-1, suppresses NF- κ B, and decreases the susceptibility of the inflamed rat colon to apoptosis: A new treatment option for treating ulcerative colitis. *FASEB J*. 2022;36(9):e22496. DOI:10.1096/fj.20220749R
- Fegiz G. Prevention by ambroxol of bronchopulmonary complications after upper abdominal surgery: double-blind Italian multicenter clinical study versus placebo. *Lung*. 1991;169(2):69-76. DOI:10.1007/BF02714144
- Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med*. 2002;41(12):1175-8. DOI:10.2169/internalmedicine.41.1175
- Yoshida S, Yokohira M, Yamakawa K, et al. Effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on chemically induced lung inflammatory and neoplastic lesions in rodents. *J Toxicol Pathol*. 2018;31(4):255-65. DOI:10.1293/tox.2018.0012
- Malerba M, Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: pharmacological and clinical update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(8):1119-29. DOI:10.1517/17425255.4.8.1119
- Guo Z, Chen Y, Ding X, et al. Simultaneous determination of ambroxol and salbutamol in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study. *Biomed Chromatogr*. 2016;30(11):1789-95. DOI:10.1002/bmc.3754
- Jauch R, Bozler G, Hammer R, et al. Ambroxol, studies of biotransformation in man and determination in biological samples (author's transl). *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5a):904-11.
- Ishiguro N, Senda C, Kishimoto W, et al. Identification of CYP3A4 as the predominant isoform responsible for the metabolism of ambroxol in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 2000;30(1):71-80.
- Pueschmann S, Engelhorn R. Pharmacological study on the bromhexine metabolite am-broxol (author's transl). *Arzneimittelforschung*. 1978;28(5a):889-98.
- Miyata T, Kai H, Saito M, et al. Effects of am-broxol on pulmonary surfactant – analysis of the fatty acid composition of phosphatidylcho-line in the sputum and normal respiratory tract fluid in rabbits. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1986;88(1):57-64.
- Kyle H, Robinson NP, Widdicombe JG. Mucus secretion by tracheas of ferret and dog. *Eur J Respir Dis*. 1987;70(1):14-22.
- Iravani J, Melville GN. Mucociliary function of the respiratory tract as influenced by drugs. *Respiration*. 1974;31(4):350-7.
- Bossi R, Braga PC, Allegra L. Ambroxol and mucociliary transport. *Arch Monaldi*. 1984;39(3):227-33 (in Italian).
- Wirtz HR. Effect of ambroxol on surfactant secretion and synthesis in isolated type II alveolar cells. *Pneumologie*. 2000;54(7):278-83. DOI:10.1055/s-2000-4452
- Tahvanainen J, Hallman M. Surfactant abnormality after endotoxin-induced lung injury in guinea-pigs. *Eur J Respir Dis*. 1987;71(4):250-8.
- Dauberschmidt R, Kuckelt W, Bender V, et al. Effects of bromhexine metabolite VIII (NA 872) in an animal model of the respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1980;16(2):135-43.
- Jang YY, Song JH, Shin YK, et al. Depressant effects of ambroxol and erdosteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173-9.
- Otonello L, Arduino N, Bertolotto M, et al. In vitro inhibition of human neutrophil histotoxicity by ambroxol: evidence for a multistep mechanism. *Br J Pharmacol*. 2003;140(4):736-42. DOI:10.1038/sj.bjp.0705497
- Fois G, Hobi N, Felder E, et al. A new role for an old drug: Ambroxol triggers lysosomal exocytosis via pH-dependent Ca^{2+} release from acidic Ca^{2+} stores. *Cell Calcium*. 2015;58(6):628-37. DOI:10.1016/j.ceca.2015.10.002
- Koyama I, Matsunaga T, Harada T, et al. Ambroxol reduces LPS toxicity mediated by induction of alkaline phosphatases in rat lung. *Clin Biochem*. 2004;37(8):688-93. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2004.02.004
- Yang B, Yao DF, Ohuchi M, et al. Ambroxol suppresses influenza-virus proliferation in the mouse airway by increasing antiviral factor levels. *Eur Respir J*. 2002;19(5):952-8.
- Leffler A, Reckzeh J, Nau C. Block of sensory neuronal Na^{+} channels by the secretolytic ambroxol is associated with an interaction with local anesthetic binding sites. *Eur J Pharmacol*. 2010;630(1-3):19-28. DOI:10.1016/j.ejphar.2009.12.027
- Guerra-Farfan E, Garcia-Sanchez Y, Jornet-Gibert M, et al. Clinical practice guidelines: The good, the bad, and the ugly. *Injury*. 2023;54 Suppl. 3:S26-9. DOI:10.1016/j.injury.2022.01.047
- Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD001287. DOI:10.1002/14651858.CD001287.pub6
- Papadopoulou E, Hansel J, Lazar Z, et al. Mucolytics for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220141. DOI:10.1183/16000617.0141-2022
- Cazan D, Klimek L, Sperl A, et al. Safety of ambroxol in the treatment of airway diseases in adult patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1211-224. DOI:10.1080/14740338.2018.1533954
- Kantar A, Klimek L, Cazan D, et al. An overview of efficacy and safety of ambroxol for the treatment of acute and chronic respiratory diseases with a special regard to children. *Multidiscip Respir Med*. 2020;15(1):511. DOI:10.4081/mrm.2020.511

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Функциональные и органические дисфонии у профессионалов голоса (лекция)

Ю.Е. Степанова✉

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

Аннотация

Актуальной задачей оториноларингологии (фониатрии) является диагностика и лечение нарушений голосовой функции у профессионалов голоса или лиц голосоречевых профессий. Вовремя не диагностированное заболевание гортани ухудшает качество жизни, создает трудности в общении и даже может приводить к профессиональной непригодности, поскольку пациент не выдерживает необходимую голосовую нагрузку. Ведущая роль в современной диагностике заболеваний гортани принадлежит эндоскопическим методам исследования – видеоэндоскопии и видеоэндостробоскопии. Все нарушения голосовой функции классифицируют как функциональные и органические. Исследования последних лет показали, что от 30,5 до 40% профессионалов голоса, обратившихся за фониатрической помощью, страдают функциональными нарушениями. Под функциональными понимают изменения, при которых ларингоскопическое исследование не выявляет какую-либо видимую (органическую) патологию. Но с помощью специальных методов, таких как стробоскопия (видеостробоскопия), спектральный анализ голоса, можно определить патогномичные изменения, а больной предъявляет характерные жалобы. Чаще других диагностируют гипотонусные и гипо-гипертонусные дисфонии. Органические заболевания гортани характерны для 69,5% пациентов с дисфониями. Они представлены различными нозологическими формами. Определенные сложности возникают при постановке диагноза профессиональных ларингитов и сосудистой патологии гортани. В лекции представлены патогномичные клинические изменения гортани у профессионалов голоса, знание которых необходимо практическим врачам для постановки диагноза.

Ключевые слова: профессионалы голоса, видеоэндостробоскопия гортани, функциональные дисфонии, органические дисфонии

Для цитирования: Степанова Ю.Е. Функциональные и органические дисфонии у профессионалов голоса (лекция). Consilium Medicum. 2023;25(9):629–635. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202387

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Functional and organic dysphonia in voice professionals (lecture)

Julia E. Stepanova✉

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

Abstract

An urgent task of otorhinolaryngology (phoniatry) is the diagnosis and treatment of disorders of voice function in voice professionals or persons of voice-speech professions. An undiagnosed laryngeal disease worsens the quality of life of patients, creates difficulties in communication and can even lead to professional unfitness, because the patient does not withstand the necessary vocal load. The leading role in the modern diagnosis of laryngeal diseases belongs to endoscopic research methods – video endoscopy and video endostroboscopy. All disorders of voice function are classified as functional and organic. Recent studies have shown that from 30.5 to 40% of voice professionals who have applied for phoniatric care suffer from functional disorders. Functional changes are understood to mean changes in which laryngoscopic examination does not always reveal any visible pathology. But with the help of special research methods, such as stroboscopy (videostroboscopy), spectral analysis of the voice, pathognomonic changes can be determined, and the patient presents characteristic complaints. More often than others, hypotonic and hypo-hypertonic dysphonia are diagnosed. Organic laryngeal diseases are characteristic of 69.5% of patients with dysphonia. They are represented by various nosological forms. Certain difficulties arise in the diagnosis of professional laryngitis and vascular pathology of the larynx. The lecture presents pathognomonic clinical changes of the larynx in voice professionals, knowledge of which is necessary for practical doctors to make a diagnosis.

Keywords: voice professionals, laryngeal endostroboscopy, functional dysphonia, organic dysphonia

For citation: Stepanova JE. Functional and organic dysphonia in voice professionals (lecture). Consilium Medicum. 2023;25(9):629–635. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202387

Введение

Голос является важным показателем здоровья человека. Состояние голосовой функции обусловлено деятельностью разных органов и систем организма: дыхательной, иммунной, нервной, эндокринной и т.д. Известно, что нарушения голоса затрудняют профессиональное и межличностное общение, ухудшают качество жизни, а у лиц голосоречевых профессий могут приводить к профессиональной непригодности. Своевременная диагностика, лечение и профилактика дисфоний у профессионалов голоса являются одной из важных задач современной оториноларингологии. Традиционно к профессионалам голоса относят вокалистов, хоровых певцов, артистов, учителей и педагогических работников, воспитателей дошкольных учреждений, юристов, врачей, военнослужащих. В последние десятилетия соци-

ально-экономическое развитие привело к появлению новых профессий: рекламные агенты, представители сетевого маркетинга, служащие банков и т.д. [1, 2].

Работа врача-оториноларинголога, или фониатра, с лицами голосоречевых профессий имеет свою специфику. Так, при сборе анамнеза у профессионала голоса обязательно выясняют длительность ежедневной голосовой нагрузки, его профессиональную подготовку, визуально оценивают напряженность фонации. К сожалению, не для всех лиц голосоречевых профессий разработаны нормативные показатели нагрузки. Так, профессорско-преподавательский состав должен трудиться не более 36 ч в неделю, учителя-дефектологи – не более 20 ч. Только некоторые педагоги могут позволить себе не работать (по финансовым причинам) со значительно большей нагрузкой. Если показатели превышают допустимые зна-

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.
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.
E-mail: julia.stepanov@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1502-6337

чения, то это приводит к голосовым перегрузкам и развитию заболеваний гортани. Но не только длительность голосовой нагрузки значима в развитии дисфоний: работа в шумном помещении, на улице, в плохо отапливаемом здании также может их провоцировать. Не все представители речевых профессий владеют щадящими приемами использования голосовой функции, что также способствует развитию дисфоний. Исключение составляют вокалисты и актеры, которые имеют соответствующую подготовку, поскольку осваивают эти навыки во время обучения [2].

Нарушения голосовой функции классифицируют как функциональные и органические. Это достаточно условное деление. Функциональные состояния могут переходить в органические, а некоторые органические – в функциональные. Под функциональными понимают изменения, при которых ларингоскопическое исследование не выявляет какой-либо видимой (органической) патологии. Поэтому диагностика функциональных нарушений представляет определенные трудности для ЛОР-врачей. Однако с помощью специальных методов исследования, таких как стробоскопия, спектральный анализ голоса, можно определить патогномичные изменения, а больной предъявляет соответствующие жалобы. При органических изменениях выявляют отчетливо диагностируемую патологию (ларингиты, опухолеподобные образования гортани, парезы и параличи, врожденные пороки развития гортани, сосудистую патологию и т.д.) [1, 3].

Ведущая роль в своевременной диагностике заболеваний гортани принадлежит эндоскопическим методам исследования. В 2012 г. опубликован приказ Минздрава России №905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю оториноларингология», зарегистрированный в Минюсте России 05.03.2013 №27502. В нем не только изложены правила оказания медицинской помощи, но и утвержден перечень необходимого оборудования. Оториноларингологический кабинет должен быть оснащен риноларингофиброскопом для диагностики заболеваний гортани, в амбулаторном оториноларингологическом отделении (дневном стационаре) необходимы риноларингофиброскоп и электронный стробоскоп. В стационарном оториноларингологическом отделении предусмотрена видеосистема эндоскопическая, ларингоскоп и риноларингофиброскоп. Следовательно, каждый ЛОР-врач, независимо от места работы, должен владеть эндоскопическими методами исследования гортани [4].

Все большее распространение в настоящее время приобретает клиническая диагностика заболеваний гортани методами видеоэндоларинго- и видеоэндоларингостробографии. Видеоэндоларингоскопическая картина здоровых пациентов следующая: цвет слизистой оболочки гортани розовый, тонус голосовых складок хорошо выражен, медиальные края голосовых складок ровные, натянуты. Фонация в головном регистре, т.е. пациент высоко пропевает гласный звук «и»: складки смыкаются плотно или между ними остается тонкая линейная фонационная щель. Надгортанник максимально смещается к корню, поэтому голосовые складки хорошо обозримы от передней комиссуры до межчерпаловидной области. Фонация в грудном регистре, т.е. пациент низко пропевает гласный звук «и»: голосовые складки смыкаются плотно, фонационная щель между ними отсутствует. В момент вдоха голосовые складки расходятся на одинаковое расстояние и образуют щель в виде равнобедренного треугольника. При дыхании и фонации черпаловидные хрящи и черпалонадгортанные складки располагаются симметрично, вестибулярные складки не участвуют в фонации, гортанные желудочки не видны.

Видеоэндоларингостробография – метод исследования гортани, который позволяет оценить амплитуду или симметричность, частоту или регулярность колебания голосовых складок, а также слизистую волну, наличие или отсутствие невибрирующих участков. У всех здоро-

вых пациентов колебания голосовых складок регулярные, симметричные, слизистая волна большая, отсутствуют не-вибрирующие участки [5, 6]. Наиболее часто у профессионалов голоса встречаются функциональные дисфонии. Результаты исследований последних лет показали, что от 30,5 до 40% пациентов, обратившихся за фониатрической помощью, страдают функциональными нарушениями голоса [7, 8]. Среди 100% обследованных с функциональными дисфониями чаще всего диагностировали гипотонусную дисфонию – в 87,1% случаев, гипо-гипертонусную – 11,5% больных и гипертонусную – у 1,4% [8].

Органическую патологию выявили у 69,5% лиц голосоречевых профессий: ларингиты – у 28,9%, опухолеподобные образования – у 18,9%, парез гортани – у 8,8%, а доброкачественные и злокачественные новообразования – в 4,2% наблюдений. Врожденные пороки развития гортани, такие как бороздки голосовых складок, дистопия черпаловидных хрящей и черпалонадгортанных складок, диагностировали у 3,0% пациентов. Сосудистой патологией страдали 5,7% обследованных [9]. Наиболее сложными заболеваниями для диагностики и лечения являются функциональные дисфонии, профессиональные ларингиты, сосудистая патология голосовых складок.

Функциональные дисфонии

Определение. Функциональная дисфония – нарушение голоса, которое обусловлено снижением или повышением мышечного тонуса голосовых складок и других мышц, участвующих в процессе голосообразования. При ларингоскопии не выявляют какой-либо органической патологии гортани, т.е. воспалительных изменений, образований голосовых складок, нарушений иннервации и т.д. [1, 10]. В некоторых руководствах по оториноларингологии функциональную дисфонию расценивают как миогенный парез голосовых мышц и называют парезом голосовой, поперечной или других мышц. Однако в настоящее время к парезам гортани относят только изменения, связанные с повреждением п. recurrence [1].

Этиология. Главными этиологическими факторами являются перенапряжение голосового аппарата вследствие неправильного механизма голосообразования, чрезмерная голосовая нагрузка, а также состояния после перенесенных острых респираторных инфекций. Кроме этого, важную роль играет психоэмоциональный статус пациентов, о чем свидетельствует развитие функциональных нарушений голоса на фоне стрессовых состояний. Нередко у больных диагностируют гормональные нарушения – дисфункцию щитовидной железы, нарушения менструального цикла. Развитию функциональных дисфоний также способствуют заболевания нижних дыхательных путей, анемия, дегенеративно-дистрофические заболевания шейного отдела позвоночника. Поэтому пациенты с функциональной дисфонией должны быть обследованы профильными специалистами для определения возможной причины заболевания и лечения. При устранении этиопатогенетических факторов их развития голосовая функция может полностью восстановиться [11, 12].

Функциональная дисфония по гипотонусному типу (гипотонусная, гиподисфункциональная, гипокинетическая)

По мнению М. Hirano (1993 г.), гипотонусная дисфония относится к группе нарушений голоса, обусловленных недостаточной активностью как внутренних, так и наружных мышц гортани, принимающих участие в процессе голосообразования. Это проявляется в недостаточном закрытии голосовой щели во время фонации, ослаблении натяжения голосовых складок, снижении тонуса приводящих мышц, уменьшении длительности фонационного выдоха и под-складкового давления. Следует отметить, что данной патологией страдают преимущественно женщины [10].

Рис. 1. Функциональная дисфония по гипотонусному типу (фонация): овальная щель.

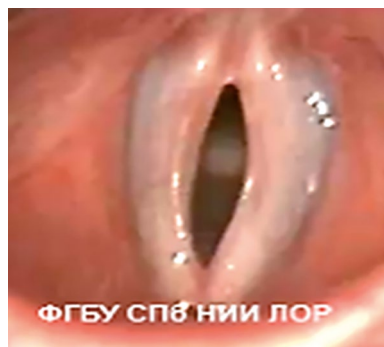
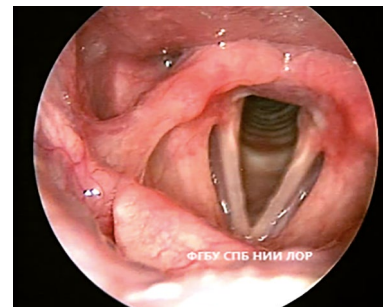


Рис. 2. Функциональная дисфония по гипотонусному типу (фонация): треугольная щель.



Рис. 3. Функциональная дисфония по гипотонусному типу (вдох): зияние гортанных желудочков, недостаточное натяжение медиального края голосовых складок.



Основываясь на теории Л.А. Орбели об адапционно-трофическом влиянии симпатической нервной системы на скелетные мышцы, профессор П.Л. Мануйлов в 1940 г. вызывал утомление мышц гортани у экспериментальных животных. Он раздражал фарадическим током шейный симпатический узел. Автор установил, что одной из причин гипотонуса мышц гортани является уменьшение содержания адреналина в нервных синапсах, которое сопровождается адреналинемией. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточности адаптационной функции симпатической нервной системы. В то же время влияние адреналина в гортань большим с функциональной дисфонией по гипотонусному типу приводило к повышению тонуса голосовых складок и стало практически подтверждением экспериментальных данных [13].

Клиническая картина гортани. Для гипотонусной дисфонии характерны восемь патогномоничных ларингоскопических и ларингостробоскопических признаков [1, 5, 9, 10].

1. Фонационная щель пациентов с функциональной дисфонией не соответствует форме фонационной щели здоровых людей. Изменение формы фонационной щели – основной признак гипотонуса голосовых складок. Сниженный тонус мышц гортани проявляется овальной, широкой линейной или треугольной фонационной щелью. Если у пациентов с функциональной дисфонией форма фонационной щели напоминает овал, то это свидетельствует о преимущественном снижении тонуса голосовых мышц (рис. 1). При снижении тонуса межчерпаловидных мышц фонационная щель имеет вид треугольника с вершиной в передней комиссуре и основанием в межчерпаловидной области (рис. 2).

2. Недостаточное натяжение медиального края голосовой складки во время вдоха обусловлено снижением тонуса голосовой (m. vocalis) и щитоперстневидной (m. anticus) мышц. Край выглядит несколько вогнутым (рис. 3).

3. Симптом «неоднородности» голосовых складок проявляется в том, что lig. vocale и m. vocalis видны изолированными друг от друга образованиями, а не как единое структурное целое (рис. 4).

4. Симптом «зияния гортанных желудочков» характеризуется максимальным отведением вестибулярных складок при вдохе, что позволяет увидеть гортанные желудочки; следует отметить, что в здоровой гортани гортанные желудочки не обозримы.

5. К симптомам гипотонуса относят также патологическое смыкание голосовых складок голосовыми отростками, а не всем медиальным краем, как это происходит у здоровых пациентов. В некоторых случаях выступающие голосовые отростки на фоне сниженного тонуса принимают за узелки голосовых складок. Следует помнить, что узелки голосовых складок располагаются на границе передней и средней третьей голосовой складки, в узловой точке, и относятся к приобретенным опухолеподобным образованиям, а голосовые

отростки локализируются на границе средней и задней третей и являются анатомическим образованием гортани (рис. 5).

6. В момент вдоха можно видеть не только верхнюю, но и нижнюю поверхность голосовых складок. Следует отметить, что у здорового человека при дыхании видна только верхняя поверхность голосовых складок.

7. Стробоскопическим признаком гипотонуса также является «пестрота» стробоскопической картины. Под «пестротой» ларингостробоскопической картины понимают следующие изменения: во время осмотра пациента с гипотонусной дисфонией колебания голосовых складок в последовательных вибраторных циклах могут соответствовать клинической картине здоровых, т.е. быть симметричными, регулярными, затем становиться асимметричными, нерегулярными, но в следующем цикле вновь соответствовать нормальным показателям.

8. Голосовые складки при гипотонусной дисфонии обычно колеблются асимметрично, с малой амплитудой, как правило, нерегулярно; слизистая волна (или смещение слизистой оболочки по свободному краю) хорошо выражена или уменьшена.

Перечисленные клинические признаки могут встречаться как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Следует отметить, что вестибулярные складки при данном виде дисфонии не принимают участия в фонации и остаются интактными.

Лечение. Пациентов с гипотонусной дисфонией следует лечить комплексно. Основной целью является нормализовать тонус голосовых складок, прежде всего благодаря соблюдению щадящего голосового режима не менее 14 дней. Больным необходимо сократить голосовую нагрузку, не разговаривать в шуме, не использовать шепот, поскольку это приводит к увеличению фонационной щели и задевается патологический ложноскладочный механизм фонации.

Одновременно проводят лечение сопутствующей патологии, которая могла оказаться причинным фактором дисфонии. Если пациент не обследован ранее, то рекомендуют консультацию невролога, эндокринолога, психотерапевта. При отсутствии противопоказаний назначают медикаментозную терапию, направленную на повышение тонуса мышц голосовых складок. Так, при впервые возникшей гипотонусной дисфонии на фоне чрезмерной голосовой нагрузки в течение 1 мес показаны растительные адаптогены, витаминотерапия.

Физиотерапевтические процедуры, такие как синусоидальные модулированные или флюктуирующие токи, вызывают периодическое сокращение и расслабление мышц гортани, повышают их тонус и усиливают обмен веществ. Важной составляющей лечения пациентов с функциональной дисфонией являются фonoпедические занятия (их проводит логопед-фonoпед), направленные на восстановление голосовой функции и нормализацию фонационного дыхания. Отсутствие своевременного лечения гипотонусных дисфоний

Рис. 4. Функциональная дисфония по гипотонусному типу (фонация): симптом «неоднородности» голосовых складок.

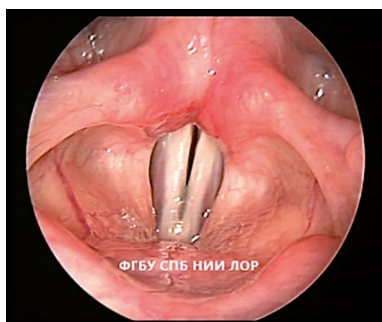


Рис. 5. Функциональная дисфония по гипо-гипертонусному типу (фонация): фонационная щель овальной формы в передней трети, фонационная щель треугольной формы в задней трети, гиперфункция вестибулярных складок, смыкание голосовых отростков; над передней комиссурой нависает стебель надгортанника.



Рис. 6. Функциональная дисфония по гипо-гипертонусному типу (фонация): плотное смыкание голосовых складок, отсутствие фонационной щели, гиперфункция вестибулярных складок.



приводит к формированию гипо-гипертонусных дисфоний, узелков, полипов, кист, гранул голосовых складок.

Функциональная дисфония по гипо-гипертонусному типу (гипо-гиперфункциональная, гипо-гиперкинетическая)

Этиология. Длительное существование функциональной дисфонии по гипотонусному типу и отсутствие адекватного лечения приводят к развитию функциональной дисфонии по гипо-гипертонусному типу и формированию патологического механизма голосообразования, с вовлечением вестибулярных складок.

Клиническая картина гортани. Гипо-гипертонусную дисфонию диагностируют по следующим клиническим признакам: во-первых, по снижению тонуса голосовых складок и, во-вторых, по повышению тонуса вестибулярных складок. При этом патогномичные признаки снижения тонуса голосовых складок остаются такими же, как при функциональной дисфонии по гипотонусному типу. В то же время вестибулярные складки находятся в состоянии гипертонуса, т.е. они выполняют компенсаторную функцию, как бы пытаются сомкнуться вместо голосовых складок.

В таких случаях вестибулярные складки в процессе фонации частично закрывают голосовые, а во время дыхания они остаются интактными, поэтому голосовые складки хорошо видны (см. рис. 5). Гипертонус вестибулярных складок необходимо дифференцировать с их гипертрофией. Гипертрофированные вестибулярные складки как при дыхании, так и во время фонации выглядят увеличенными, что приводит к полному или частичному закрытию голосовых складок.

Лечение гипо-гипертонусной дисфонии направлено на устранение причин, приводящих к изменению голосовых складок. Цель фonoпедических занятий – нормализовать мышечный тонус голосового аппарата и восстановить координационное взаимодействие между фонацией и дыханием.

Функциональная дисфония по гипертонусному типу (гипертонусная, гиперфункциональная, гиперкинетическая)

Гипертонусная дисфония – это нарушение голосовой функции, обусловленное повышенным тонусом мышц гортани, в том числе голосовых складок.

Этиология. Отличительные особенности фонации при гипертонусной дисфонии обусловлены форсированной манерой голосообразования в речи и пении, длительной фонацией в шумных условиях, частым использованием твердой атаки. В ряде случаев выражен металлический оттенок, а для вокалистов становится невозможным филировка зву-

ка и фонация на piano. Это сопровождается постоянным перенапряжением мышц брюшного пресса, толчкообразными движениями диафрагмы, напряжением и болезненностью мышц лица и шеи. Профессиональные аудиторы оценивают голос этих пациентов как напряженный, резкий, пронзительный. Чаще всего пациенты жалуются на повышенную утомляемость голоса, охриплость, периодические спазмы в области гортани, болевые ощущения в глотке, в области шеи, повышенное слезообразование и постоянное желание откашлять слезы.

Клиническая картина. Гипертонусная дисфония проявляется плотным смыканием голосовых складок, т.е. отсутствием фонационной щели, отеком и умеренной гиперемией их краев, гиперфункцией вестибулярных складок, а также сосудистой инъекцией слизистой оболочки гортани (рис. 6). Ларингостробоскопия: амплитуда колебаний может отсутствовать или быть уменьшенной.

Лечение пациентов с гипертонусной дисфонией проводят фониатр совместно с неврологом, физиотерапевтом и фонопедом. Используют медикаментозную терапию, которая включает спазмолитические, седативные средства, миорелаксанты. Из физиотерапевтических процедур наиболее эффективны воротник по Щербаку с 1% раствором новокаина, а также низкочастотное переменное магнитное поле на паравerteбральную область. Обязательно проводят курс фonoпедии, чтобы устранить мышечное напряжение.

Таким образом, диагностика различных типов функциональной дисфонии основывается на соотношении тонуса голосовых и вестибулярных складок. Следует также помнить о том, что состояние гипотонуса может сочетаться с узелками, полипами, кистами, хроническим ларингитом, сосудистой патологией. Но при этих состояниях он может быть как первичным причинным фактором и развиваться до органических изменений, так и вторичным.

Органические дисфонии

Ларингиты

Известно, что среди заболеваний гортани у лиц голосоречевых профессий встречаются как профессиональные ларингиты, так и ларингиты, не связанные с голосовой нагрузкой [1, 14]. Развитие профессиональных ларингитов обусловлено спецификой работы лиц голосовых профессий. Среди непрофессиональных ларингитов выделяют первичные (неспецифические) и вторичные (специфические). Несоблюдение правил охраны и гигиены певческого и речевого голоса – главная причина развития профессиональных ларингитов. Нарушение техники голосообразования, работа в больном состоянии на фоне острых респираторных заболеваний, занятие вокалом во время менструаций, превышение

нормы голосовых нагрузок являются провоцирующими факторами развития профессиональной патологии.

Условия труда также имеют важное значение в развитии ларингитов: влажность и чистота воздуха в рабочих помещениях, температурный режим, акустические условия (пение на открытом воздухе, в неприспособленных залах, голосовая нагрузка в шум и т.д.). Кроме профессиональных ларингитов у лиц голосоречевых профессий, так же как и у других пациентов, диагностируют острые и хронические ларингиты, не связанные с голосовой нагрузкой. Острый ларингит может иметь вирусную этиологию и входить в симптомокомплекс ОРВИ. Развитие острого ларингита также обуславливают раздражительные (неинфекционные) причины: климатические условия, курение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, профессиональные вредности.

Хронические ларингиты (неспецифические) представлены несколькими нозологическими формами, на развитие которых влияют курение, сопутствующая патология различных органов и систем. При этом голосовые перегрузки у профессионалов голоса усугубляют течение ларингита. Именно поэтому в современных условиях большое значение для сохранения профессионального долголетия имеют своевременная диагностика, лечение и профилактика заболеваний гортани у профессионалов голоса. Специфические ларингиты являются вторичными и развиваются при туберкулезе, сифилисе, инфекционных заболеваниях (дифтерии), системных заболеваниях (болезни Вегенера, ревматоидном артрите, амилоидозе, саркоидозе, полихондрите, системной красной волчанке и др.), заболеваниях крови, кожи (пузырчатке, большой многоформной эритеме) [15].

Хронические ларингиты (неспецифические)

Хронические ларингиты у взрослых составляют от 24,6 до 50,2% среди всех заболеваний гортани и 8,4–10% всей патологии ЛОР-органов. Мужчины страдают этим заболеванием значительно чаще женщин [15].

Этиология. Причины развития хронических ларингитов достаточно разнообразны: несоблюдение голосового режима при простудных заболеваниях, работа в плохо отапливаемых и пыльных помещениях; вредные привычки, т.е. курение, злоупотребление алкоголем, нарушение диеты; заболевания верхних и нижних дыхательных путей, такие как искривление носовой перегородки, хронические риниты, фарингиты, тонзиллиты, острые ларингиты, ларинготрахеиты, бронхиты, бронхиальная астма; патологии желудочно-кишечного тракта, такие как хронические гастриты, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; изменения в эндокринной системе, а именно сахарный диабет, гипотиреоз; снижение неспецифической резистентности организма.

Классификация. Выделяют следующие формы хронического неспецифического ларингита: катаральный, отечно-полипозный (болезнь Рейнке–Гайека), атрофический, гиперпластический. У профессионалов голоса самой частой патологией является хронический катаральный ларингит, который диагностируют у 46,7% обследованных, гиперпластический – у 23,2%, отечно-полипозный – у 8,5%, атрофический – у 5,1% [16]. Клинические проявления у лиц голосоречевых профессий катарального, отечно-полипозного ларингита (болезни Рейнке–Гайека), атрофического и гиперпластического ларингита – такие же, как у лиц других профессий.

Острый и хронический профессиональные ларингиты

Этиология. Острый профессиональный ларингит возникает внезапно. На фоне полного здоровья у пациентов после большой голосовой нагрузки появляется дисфония или афония. Напротив, хронический ларингит развивается постепенно вследствие длительной акустической травмы, которая сопровождается многочасовые частые перегрузки голосового аппарата, форсированную манеру голосо-

ния, несоблюдение правил охраны и гигиены речевого и певческого голоса.

Жалобы. Больные с острым профессиональным ларингитом предъявляют жалобы на дискомфорт в области гортани, повышенную утомляемость голоса сразу после нагрузки, осиплость или афонию.

Клинические проявления. При ларингостробоскопическом исследовании определяют умеренную гиперемия слизистой оболочки гортани, отечность медиального края голосовых складок, расширенные сосуды по всей поверхности слизистой оболочки, у некоторых больных слизь присутствует в большом количестве. Амплитуда колебаний голосовых складок уменьшена, колебания нерегулярные, также уменьшена слизистая волна. Следует отметить, что подголосовой отдел и трахея остаются интактными или может присутствовать незначительная сосудистая инъекция слизистой оболочки (рис. 7).

Дифференциальная диагностика. Известно, то сразу после голосовой нагрузки возникает физиологическая гиперемия голосовых складок, или «рабочая гиперемия», которая проходит после нескольких часов голосового покоя. Именно с этим состоянием следует дифференцировать острый профессиональный ларингит. Его необходимо также дифференцировать с острым вирусно-бактериальным ларингитом на основании таких клинических проявлений, как переохлаждение, ринит, боль в глотке, кашель сухой или с небольшим количеством мокроты, повышение температуры тела, ухудшение общего состояния, которые предшествуют развитию острого процесса в гортани. Пациенты жалуются на выраженную осиплость. Клинический диагноз основан на следующих признаках: слизистая оболочка всех отделов гортани ярко гиперемизирована, с выраженной сосудистой инъекцией голосовых складок и подскладочного отдела, отеком слизистой оболочки голосовых складок, большим количеством слизистого отделяемого и сниженным тонусом голосовых складок. После присоединения бактериальной инфекции в гортани появляется слизисто-гнойное отделяемое.

Лечение. Основным требованием в лечении больных с острым профессиональным ларингитом является соблюдение голосового покоя как минимум в течение 7 дней. Больному запрещают речевое общение и рекомендуют сообщать свои пожелания в письменном виде. Кроме этого, проводят курс ингаляционной терапии глюкокортикоидами (для ингаляционного применения) через небулайзер или с помощью интраназальных вливаний препаратов группы кортикостероидов системного действия [16–19].

Отсутствие адекватного лечения, несоблюдение голосового режима при остром профессиональном ларингите приводят к формированию **хронического профессионального ларингита**. Кроме этого, его развитию способствуют перегрузки голосового аппарата, форсированная манера голосообразования, несоблюдение правил охраны и гигиены певческого и речевого голоса. Следует отметить, что такие пациенты не имеют вредных привычек, патологии верхних и нижних дыхательных путей, заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы.

В стадии ремиссии ларингита пациенты жалуются на утомляемость голоса, периодическую осиплость, ощущение сухости и дискомфорта в глотке, постоянное желание откашляться после голосовой нагрузки. Для видеостробоскопии характерны умеренная отечность слизистой оболочки голосовых складок, выраженная инъекция сосудов, слизь на голосовых складках во время фонации (рис. 8). Тонус голосовых складок снижен, колебания асимметричные, нерегулярные, слизистая волна уменьшена. Диагностируется патологическая форма голосовой щели (широкая линейная, овальная, треугольная) [9, 16].

Лечение хронического профессионального ларингита в стадии обострения соответствует лечению острого ларингита. После купирования обострения основное внимание

Рис. 7. Острый профессиональный ларингит (фонация): овальная щель, сосудистая инъекция слизистой оболочки гортани.



Рис. 8. Хронический профессиональный ларингит, ремиссия (фонация): треугольная щель, слизистое отделяемое на голосовых складках.

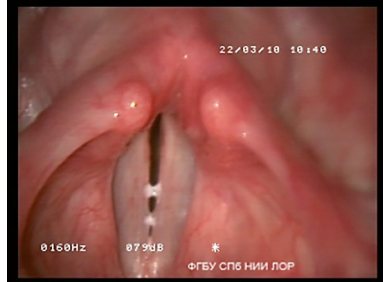
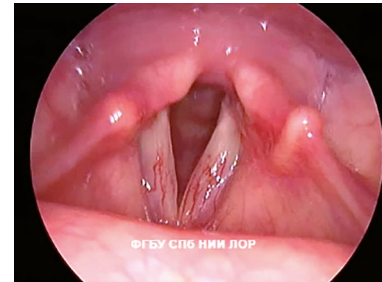


Рис. 9. Капилляроэктазии голосовых складок с ангиоматозной дилатацией, отек медиальных краев голосовых складок (вдох).



нужно уделять соблюдению голосового режима и фонопедической коррекции нарушений механизма голосообразования и фонационного дыхания.

Сосудистая патология гортани у лиц голосоречевых профессий

По классификации J. Abitbol (1995 г.), к сосудистой патологии гортани относят капилляроэктазию, геморрагию, гемангиому. Под капилляроэктазией понимают варикозное расширение сосудов голосовых складок. Геморрагия – кровоизлияние в голосовую складку, а гемангиома относится к доброкачественным сосудистым опухолям. Первые две нозологические формы (капилляроэктазия и кровоизлияние) являются, как правило, осложнением основного заболевания. Эти состояния требуют своевременного лечения. Кровоизлияния более характерны для женщин [20].

Этиология. Капилляроэктазии возникают чаще всего на фоне гипотонуса голосовых складок, острого или хронического ларингита, при использовании длительной форсированной манеры голосообразования, сопутствующих эндокринных нарушений и варикозной болезни. Основные причины кровоизлияний: сильный крик или кашель, резкое изменение тональности, чаще в головном регистре, твердая атака голоса, а также занятия вокалом в предменструальном периоде.

Патоморфологические изменения. Кровоизлияние локализуется в подэпителиальном слое слизистой оболочки голосовой складки, голосовая мышца не страдает.

Жалобы. При наличии капилляроэктазии жалобы могут отсутствовать или быть обусловлены основным заболеванием гортани. Пациенты с кровоизлиянием отмечают внезапно возникшую осиплость, быстрое утомление, истощение голоса. Диффузное кровоизлияние может сопровождаться афонией.

Клинические проявления. Сосудистые повреждения чаще локализуются на верхней поверхности голосовой складки или ее свободном крае. Мелкие расширенные сосуды проходят параллельно свободному краю голосовой складки и заканчиваются ангиоматозной дилатацией разных размеров. Капилляроэктазия может сочетаться с отеком свободного края голосовой складки, узелками, полипами, кистами (рис. 9). Капилляроэктазии голосовых складок представляют опасность для профессионалов голоса, поскольку в любой момент вследствие акустической травмы может произойти разрыв сосуда с последующим кровоизлиянием, которое может быть диффузным и распространяться на всю поверхность голосовой складки, или ограниченным, т.е. повреждать только ее часть (рис. 10).

Диффузное кровоизлияние имеет блестящую, «лакированную» поверхность и напоминает ногтевую пластинку пальца, покрытую красным лаком. При ларингостробоскопии амплитуда колебаний и слизистая волна на стороне кровоизлияния могут отсутствовать или быть значительно уменьшены. Ограниченное кровоизлияние локализуется в любом отделе голосовой складки. При ларингостробоско-

пии амплитуда колебаний и слизистая волна голосовой складки с ограниченным кровоизлиянием меньше, чем на противоположной. Независимо от распространенности кровоизлияния, в течение 10–14 дней оно проходит стандартные стадии развития, при этом цвет голосовой складки изменяется от ярко-красного до желтого, т.е. кровоизлияние проходит стадии «цветения» (рис. 11).

Лечение. При возникновении кровоизлияния в голосовую складку пациенту рекомендуют обязательно соблюдать голосовой покой 7–10 дней, т.е. полностью исключить речь. Обязательно назначают щадящую диету, без острых, горячих блюд и напитков, алкоголя. Этим предотвращают развитие фаринголарингеального рефлюкса. Больной не должен перегреваться, т.е. посещать бани, сауны, ему также следует избегать тяжелых физических нагрузок. Медикаментозная терапия: прием ангиопротекторов, антигистаминных препаратов, препаратов кальция в течение 14 дней. Местное лечение: курс ингаляционной терапии глюкокортикоидами (для ингаляционного применения) через небулайзер или интратрахеальные вливания препаратов группы кортикостероидов системного действия. Назначают также электрофорез с рассасывающими препаратами на область гортани [9].

Заключение

Функциональные и органические дисфонии у профессионалов голоса представлены различными нозологическими формами. Несмотря на клинико-морфологические различия заболеваний, все они сопровождаются дисфонией, которая обусловлена нарушением смыкания голосовых складок и показателей вибраторного цикла. Основным этиологическим фактором развития заболеваний является акустическая травма: голосовые перегрузки, форсированная манера голосообразования, твердая атака и т.д. Профилактика дисфоний у лиц голосоречевых профессий должна стать первоочередной задачей для врачей оториноларингологов и включать ряд мероприятий, направленных на предотвращение их развития.

Прежде всего пациенту необходимо нормировать голосовую нагрузку, которая должна распределяться равномерно по дням недели. В течение рабочего времени следует делать перерывы на отдых. После работы вокалистам и педагогам рекомендуют соблюдать голосовой режим 2–4 ч, т.е. избегать длительных разговоров. При развитии острых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей больному показано соблюдение голосового режима (больничный лист). Только после купирования воспалительного процесса и полного восстановления голосовой функции он может приступить к выполнению своих профессиональных обязанностей.

Как известно, заболевания нервной, гастроинтестинальной, бронхолегочной и эндокринной систем также приводят к развитию дисфоний. Поэтому своевременные профилактические осмотры профессионалов голоса разными специалистами также чрезвычайно важны. В случае обострений хронических заболеваний должны быть приняты срочные лечебные меры. Например, если пациентка

Рис. 10. Диффузное кровоизлияние в правую голосовую складку (фонация).

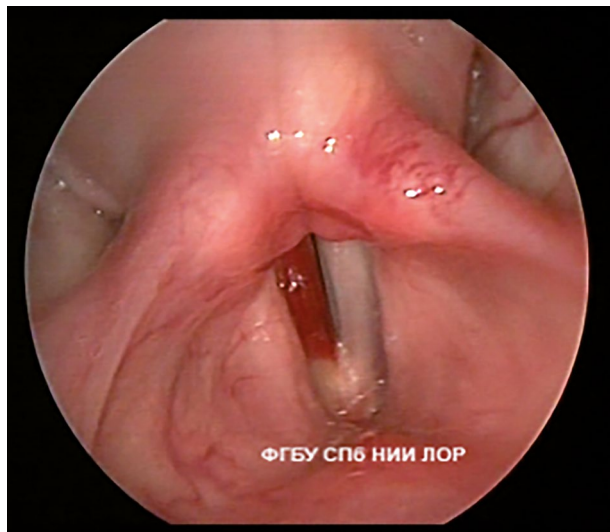
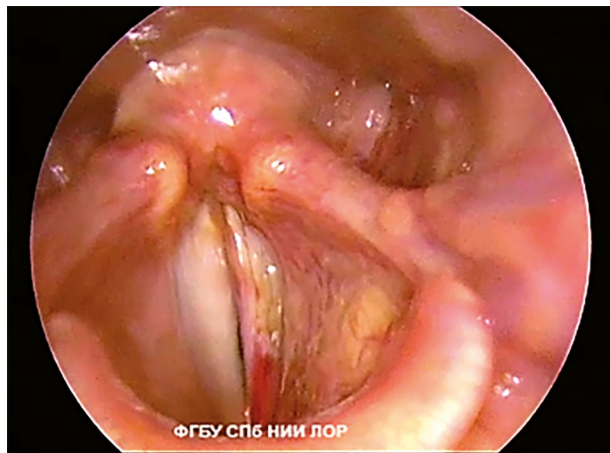


Рис. 11. Диффузное кровоизлияние в левую голосовую складку, «цветение» (фонация).



страдает нарушением менструального цикла, то ей показано обследование гинеколога-эндокринолога. Женщинам – профессионалам голоса следует помнить, что во время менструаций голосовые складки становятся пастозными, повышается их сосудистая проницаемость, голос быстрее утомляется, что способствует возникновению функциональных дисфоний и сосудистых изменений голосовых складок, в том числе кровоизлияний. Следовательно, в этот период им необходимо ограничивать или исключать голосовую нагрузку. Непоправимый вред голосовому аппарату наносит курение. Поэтому только своевременный отказ от этой пагубной привычки может сохранить профессиональное долголетие. Таким образом, профилактику заболеваний голосового аппарата у лиц голосоречевых профессий нужно проводить комплексно и своевременно.

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

- Василенко Ю.С. Голос. Фонологические аспекты. М.: Дипак, 2013 [Vasilenko Yu.S. Golos. Foniatricheskie aspekty. Moscow: Dipak, 2013 (in Russian)].
- Степанова Ю.Е., Корень Е.Е., Готовяхина Т.В. Клинико-диагностический алгоритм работы врача-оториноларинголога с профессионалами голоса. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):116-23 [Stepanova YuE, Koren' EE, Gotovyakhina TV. Clinical and diagnostic algorithm for otorhinolaryngologist's work with voice professionals. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):116-23 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-1-116-123
- Максимов И. Фонология. М.: Медицина, 1987 [Maksimov I. Foniatritia. Moscow: Meditsina, 1987 (in Russian)].
- Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. №905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "оториноларингология"» [Prikaz Minzdrava Rossii ot 12 noiabria 2012 g. №905n "Ob utverzhdenii poriadka okazaniia meditsinskoi pomoshchi naseleniiu po profilu "otorinolaringologiya" (in Russian)].
- Степанова Ю.Е., Швалев Н.В. Применение видеостробоскопии для диагностики, лечения функциональных и органических заболеваний гортани: пособие для врачей. СПб., 2000 [Stepanova YuE, Shvalev NV. Primenenie videostroboskopii dlia diagnostiki, lecheniia funktsional'nykh i organicheskikh zabolevaniy gortani: posobie dlia vrachei. Saint Petersburg, 2000 (in Russian)].
- Pereira ER, Tavares EL, Martins RH. Voice disorders in teachers: clinical, videolaryngoscopic, and vocal aspects. *J Voice*. 2015;29(5):564-71. DOI:10.1016/j.jvoice.2014.09.019
- Kwok M, Eslick GD. The Impact of Vocal and Laryngeal Pathologies Among Professional Singers: A Meta-analysis. *J Voice*. 2019;33(1):58-65. DOI:10.1016/j.jvoice.2017.09.002
- Готовяхина Т.В., Степанова Ю.Е., Корень Е.Е. Влияние пандемии COVID-19 на заболеваемость гортани. *Российская оториноларингология*. 2022;21(4):29-34 [Gotovyakhina TV, Stepanova YuE, Koren' EE. Impact of COVID-19 on laryngeal morbidity. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(4):29-34 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-4-29-34
- Степанова Ю.Е., Артюшкин С.А., Готовяхина Т.В. Заболевания гортани у лиц голосоречевых профессий. СПб.: Полифорум, 2018 [Stepanova YuE, Artiushkin SA, Gotovyakhina TV. Zabolevaniia gortani u lits gosolorechevykh professii. Saint Petersburg: Poliforum, 2018 (in Russian)].
- Hirano M, Bless DM. Videostroboscopic examination of the larynx. San-Diego: Singular, 1993.
- Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Махоткина Н.Н. Важность своевременной диагностики заболеваний гортани при первичном осмотре врачом-оториноларингологом. *Медицинский совет*. 2018;20:58-64 [Stepanova YuE, Gotovyakhina TV, Makhotkina NN. Importance of timely diagnosis of diseases of the larynx during initial examination performed by an otorhinolaryngologist. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2018;20:58-64 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-20-58-64
- Van Houtte E, Van Lierde K, Claeys S. Pathophysiology and treatment of muscle tension dysphonia: A review of the current knowledge. *J Voice*. 2011;25(2):202-7. DOI:10.1016/j.jvoice.2009.10.009
- Ермолаев В.Г., Лебедева Н.Ф., Морозов В.П. Руководство по фонологии. Ленинград: Медицина. Ленинградское отделение, 1970 [Ermolaev VG, Lebedeva NF, Morozov VP. Rukovodstvo po foniatritii. Leningrad: Meditsina. Leningradskoe otdelenie, 1970 (in Russian)].
- Степанова Ю.Е. Профессиональные заболевания гортани у лиц голосоречевых профессий. Профессиональные болезни верхних дыхательных путей и уха: руководство для врачей. Под ред. В.И. Бабияка, Я.А. Накатиса. СПб.: Гиппократ, 2009 [Stepanova YuE. Professional'nye zabolevaniia gortani u lits gosolorechevykh professii. Professional'nye bolezni verkhnikh dykhatel'nykh putei i ukha: rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. VI Babiaka, IaA Nakatisa. Saint Petersburg: Gippokrat, 2009 (in Russian)].
- Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 [Otorinolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. VT Pal'chuna. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian)].
- Степанова Ю.Е., Коноплев О.И., Готовяхина Т.В., и др. Острые и хронические ларингиты у профессионалов голоса. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):68-71 [Stepanova YuE, Konoplev OI, Gotovyakhina TV, et al. Acute and chronic laryngitis in the subjects engaged in the voice and speech professions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(1):68-71 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20198401168
- Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Корнеев А.А., и др. Комплексное лечение дисфоний у лиц голосоречевых профессий. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(3):48-53 [Stepanova YuE, Gotovyakhina TV, Korneev AA, et al. The combined treatment of dysphonia in the subjects engaged in the voice and speech professions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2017;82(3):48-53 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782348-53
- Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Острый ларингит. Клинические рекомендации. М., 2020 [Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov, Soizuz pediatrov Rossii. Ostriy laringit. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow, 2020 (in Russian)].
- Махоткина Н.Н., Степанова Ю.Е. Острый ларингит. Современные аспекты физиотерапевтического лечения с синдромно-патогенетического подхода. *Российская оториноларингология*. 2022;21(6):114-9 [Makhotkina NN, Stepanova YuE. Acute laryngitis. Modern aspects of physiotherapy treatment with syndromic and pathogenetic approach. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(6):114-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2022-6-114-119
- Abitbol J. Atlas of laser voice surgery. San Diego: Singular, 1995.

Статья поступила в редакцию /

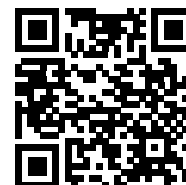
The article received:

02.08.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.09.2023



OMNIDOCTOR.RU

Радикальная операция на среднем ухе при лечении холестеатомы: история или реальность?

В.С. Исаченко^{✉1}, В.В. Дворянчиков¹, С.Ю. Огнетов², К.И. Сотникова¹, Д.А. Цыдыпова¹

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

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Аннотация

Радикальная операция на среднем ухе в первую очередь ассоциируется с такими патологиями, как холестеатома и новообразования уха. И если в случае с опухолями радикализм в хирургии уха оправдан, то в хирургии холестеатомного процесса есть необходимость обсуждения данного вопроса. Существование приобретенной холестеатомы признано более трех столетий назад. Без своевременного выявления и вмешательства холестеатома может увеличиться до гигантских размеров и приводить к многочисленным внутричерепным и экстракраниальным осложнениям. Из-за ее агрессивного роста, инвазивного характера и потенциально фатальных последствий внутричерепных осложнений приобретенная холестеатома остается причиной заболеваемости и смерти у тех, кто не имеет доступа к передовой медицинской помощи. В настоящее время не существует эффективных нехирургических методов лечения. В статье представлен краткий обзор основных вопросов, связанных с приобретенной холестеатомой среднего уха, и рассматриваются практические соображения, касающиеся истории и эволюции хирургического подхода в лечении данной патологии. Также обсуждаются проблемы обоснования объема операции при приобретенной холестеатоме и стратегия ведения.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, радикальная операция, мастоидэктомия, закрытый тип тимпанопластики, приобретенная холестеатома среднего уха, эпидермальная киста, ретракционный карман, деструкция латеральной стенки аттика

Для цитирования: Исаченко В.С., Дворянчиков В.В., Огнетов С.Ю., Сотникова К.И., Цыдыпова Д.А. Радикальная операция на среднем ухе при лечении холестеатомы: история или реальность? Consilium Medicum. 2023;25(9):637–641. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202417

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Radical surgery on the middle ear in the treatment of cholesteatoma: history or reality? A review

Vadim S. Isachenko^{✉1}, Vladimir V. Dvorianchikov¹, Sergey Yu. Ognetov², Kseniya I. Sotnikova¹, Dolgorma A. Tsydyypova¹

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

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Abstract

Radical surgery on the middle ear is primarily associated with such pathology as cholesteatoma and ear neoplasms. And if in the case of tumors radicalism in ear surgery is justified, then in the surgery of the cholesteatomic process there is a need to discuss this issue. The existence of acquired cholesteatoma was recognized more than three centuries ago. Without timely detection and intervention, cholesteatomas can increase to gigantic sizes and lead to numerous intracranial and extracranial complications. Due to its aggressive growth, invasive nature and potentially fatal consequences of intracranial complications, acquired cholesteatoma remains the cause of morbidity and death in those who do not have access to advanced medical care. Currently, there are no effective non-surgical methods of treatment. The article provides a brief overview of the main issues related to acquired middle ear cholesteatoma, and discusses the practical

Keywords: chronic purulent otitis media, radical surgery, mastoidectomy, closed type of tympanoplasty, acquired cholesteatoma of the middle ear, epidermal cyst, retraction pocket, destruction of the lateral wall of the attic

For citation: Isachenko VS, Dvorianchikov VV, Ognetov SYu, Sotnikova KI, Tsydyypova DA. Radical surgery on the middle ear in the treatment of cholesteatoma: history or reality? A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):637–641. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202417

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Исаченко Вадим Сергеевич** – д-р мед. наук, доц., зам. глав. врача по хирургии ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: v.isachenko@niilor.ru; ORCID: 0000-0001-9090-0413

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

Огнетов Сергей Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ИГМА. E-mail: ognetovlor@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0289-3335

Сотникова Ксения Игоревна – ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: sotnikovakseniya302@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8659-0480

Цыдыпова Долгорма Андреевна – аспирант ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: dolgorma1995@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7416-904X

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

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

Sergey Yu. Ognetov – Cand. Sci. (Med.), Izhevsk State Medical Academy. E-mail: ognetovlor@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0289-3335

Kseniya I. Sotnikova – Resident, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: sotnikovakseniya302@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8659-0480

Dolgorma A. Tsydyypova – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: dolgorma1995@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7416-904X

Введение

Под холестеатомой понимают опухолевидное образование, представляющее собой эпидермальную кисту, которая является результатом агрессивного роста ороговевающего плоскоклеточного эпителия. В 90% случаев она появляется на фоне хронического гнойного среднего отита. По сути холестеатома представлена кожей, которая располагается в полостях височной кожи, однако, находясь в нетипичном для нее анатомическом пространстве, она подвержена постоянному хроническому воспалению, вызывающему постепенные деструктивные процессы в прилежащих костных тканях.

Холестеатома уха не является истинной опухолью уха, хотя по своему внешнему виду и характеру роста напоминает опухолевое образование. Холестеатома уха имеет слоистую структуру: сверху она покрыта капсулой из соединительной ткани, под которой находится ороговевающий плоский эпителий. Средний слой холестеатомы уха представлен наложенными одна на другую пластинами слущенного эпителия и расположенными между ними кристаллами холестерина. Центральную часть холестеатомы уха, или ее ядро, занимает имеющий гнилостный запах беловатый детрит.

Большинство холестеатом вырастает в эпитимпанум и ретротимпанум с разрушением цепи слуховых косточек в результате атрофии от разницы давлений в барабанной полости и в наружном слуховом проходе с формированием перфорации в ненатянутой части барабанной перепонки вследствие длительной дисфункции слуховой трубы. Иными словами, происходит разрежение газовой смеси в полости уха, которое приводит к снижению давления. Так как в слуховом проходе давление, равное атмосферному, будет превалировать над давлением в полости уха, на барабанную перепонку воздействует сила, которая приводит к пролабированию наименее укрепленного ее участка: ненатянутой части. Формируется мешок с эпидермальной выстилкой, направленный внутрь, который, увеличиваясь, разрушает латеральную стенку аттика. Когда втяжение становится достаточно глубоким, в нем начинают накапливаться кератин и слущенный эпителий, что ведет к развитию холестеатомы уха. Местная инфекция приводит к нарушению механизмов самоочищения, при этом клеточный мусор и кератиноциты накапливаются внутри ретракционного кармана, и за этим следует иммиграция иммунных клеток, т.е. клеток Лангерганса, Т-клеток, макрофагов. Существуют дисбаланс и порочный круг пролиферации эпителия, дифференцировки и созревания кератиноцитов, длительного апоптоза и нарушения механизмов самоочищения. Воспалительный стимул индуцирует пролиферацию эпителия наряду с экспрессией литических ферментов и цитокинов. Бактерии внутри ретракционного кармана вырабатывают некоторые антигены, которые активируют различные цитокины и литические ферменты. Эти цитокины приводят к активации и созреванию остеокластов, следствием чего являются деградация внеклеточного костного матрикса и гиперпролиферация, эрозия кости и в конечном итоге – прогрессирование заболевания [1–11].

Концепция отохирургии

Имея характер деструктивного роста, холестеатома уха увеличивается в размерах, разрушает слуховые косточки, заполняет ячейки сосцевидного отростка, доходит до мозговых оболочек и капсулы лабиринта, разрушает канал лицевого нерва. Зачастую холестеатома уха достигает размера грецкого ореха и имеет расходящиеся в различных направлениях отростки. Содержащие токсическую жидкость кисты холестеатомы могут являться причиной внутричерепных и септических осложнений (рис. 1).

Исходя из сказанного, согласно формальной логике у оториноларингологов имелись все основания для прове-

Рис. 1. Срез спиральной компьютерной томограммы височной кости: на месте аттика и антрума располагается гигантская кариозная полость. Стрелка указывает на значительный дефект пирамиды височной кости, граничащий с задней черепной ямкой.

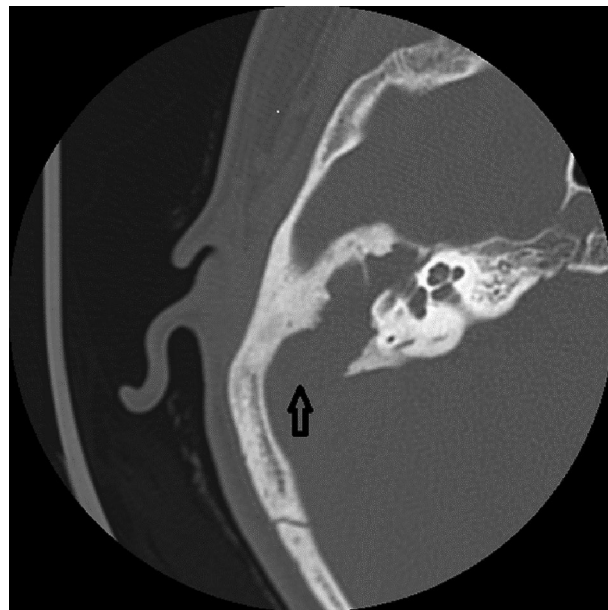
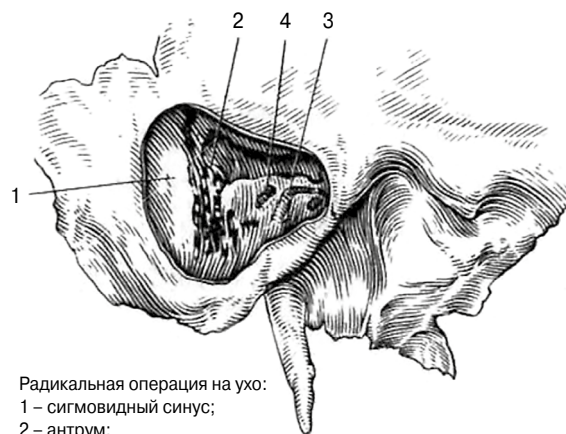


Рис. 2. Радикальная операция (рисунок).



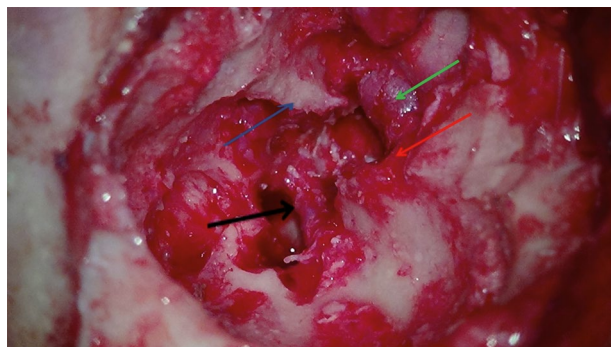
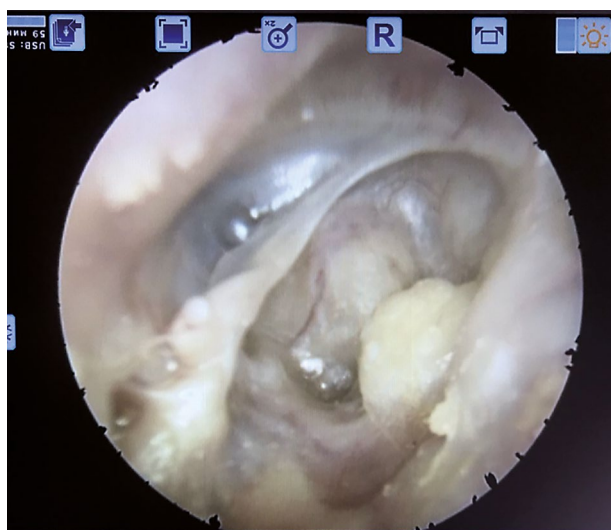
Радикальная операция на ухо:
1 – сигмовидный синус;
2 – антрум;
3 – канал лицевого нерва;
4 – латеральный полукружный канал

дения больших saniрующих оперативных вмешательств как единственного средства излечения данной патологии. И впервые радикальную операцию с трепанацией сосцевидного отростка по поводу воспалительного процесса в среднем ухе выполнили в 1878 г. Schwatze и Eysell [12–20]; рис. 2.

На рис. 3 иллюстрировано фото обнаженного в результате кариозного процесса лицевого нерва. Черная стрелка указывает на обнаженный лицевой нерв. Синяя и красная стрелки указывают на остатки задней костной стенки наружного слухового прохода. Зеленая стрелка направлена на тимпаномеатальный лоскут, уложенный кпереди.

В последующем данная операция, получившая наименование радикальной, широко вошла в хирургическую практику.

В целом популярный термин «радикальная операция» подразумевает мастоидэктомию с удалением задней стенки наружного слухового прохода. В англоязычной литературе такая операция носит название canal wall down procedures.

Рис. 3. Радикальная операция.**Рис. 4. Трансканальная эндоскопическая картина результата выполненной радикальной операции с тимпанопластикой. Неотимпанальная мембрана спаяна с медиальной стенкой барабанной полости.**

Термин «классическая радикальная операция» подразумевает формирование единой тимпано-мастоидальной полости без реконструкции барабанной перепонки, с удалением находящихся в барабанной полости структур: остатков наковальни и молоточка, оставшихся частей барабанной перепонки и ее фиброзного, а иногда даже костного кольца.

Реконструкция тимпанальной полости с формированием барабанной перепонки не входит в состав этого вмешательства. Однако с середины XX в. подавляющее большинство отохирургов предпочитают восстановление перепонки, даже несмотря на удаление фиброзного кольца. В результате в настоящее время классическая радикальная операция выполняется редко, а радикальное удаление всех структур из тимпанальной полости заканчивается ее закрытием с целью восстановления слуха, уменьшения реактивных процессов, экранирования внутреннего уха.

Таким образом, повысилось качество лечения больных с холестеатомой за счет эффективной санации очага хронической инфекции и профилактики внутричерепных, септических, вестибулярных и неврологических осложнений отогенного характера.

Однако существует и обратная сторона медали, связанная с негативными последствиями, наблюдаемыми в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Как сказано выше, в ходе радикальной операции на среднем ухе на месте санированных кариозных участков среднего уха формируется трепанационная полость, которая при нормальном ранозаживлении покрывается первоначально

грануляционной тканью, а потом эпидермисом. И на этом этапе встречаются первые неприятности: полноценная эпидермизация раневой поверхности в трепанационной полости височной кости наступает лишь в 65–87% случаев [21]. Некоторые авторы дают еще более печальные цифры. По данным ФГБУ СПб НИИ ЛОР, полная эпидермизация послеоперационной полости после радикальной операции на ухе наступает только в 46,5% случаев, т.е. больше чем в 1/2 случаев у прооперированных пациентов наблюдаются периодические или постоянные выделения из уха. Большинство прооперированных вынуждены беречь ухо от воды, что несколько снижает качество жизни [22, 23].

Функционально, т.е. с позиции восстановления слуха, ситуация становится еще более негативной. Так как трансплантат барабанной перепонки помещается на канал лицевого нерва и медиальную стенку аттика, то отмечается два нюанса: существенное уменьшение объема тимпанальной полости и формирование большого пространства латеральнее барабанной перепонки, включающего мастоидальную полость и сосцевидный отросток. Исходя из того, что объем тимпанальной полости является частью физиологии слуховой трубы, то по закону Бойля–Мариотта определенное перемещение объема из большого объема сопровождается меньшим изменением давления, чем при изъятии такого же объема из малого исходного объема. Иными словами, постоянная абсорбция газов из малой тимпанальной полости будет оказывать более сильное влияние на давление в среднем ухе. Таким образом, трансплантат барабанной перепонки будет подвержен большому влиянию к пролабированию медиально, и, следовательно, вероятность фиксации трансплантата к промонториальной стенке будет значительно больше. K. Flisberg в своих работах отмечал, что при тимпанальной полости малого объема отделение подвижных стенок слуховой трубы друг от друга затрудняется ввиду относительно более выраженного снижения давления в среднем ухе к моменту открытия слуховой трубы. При дальнейшем нарастании отрицательного давления свыше 30 мм рт. ст. в тимпанальной полости малого размера возникает патологический круг, при котором открытие слуховой трубы становится невозможным за исключением продувания трубы повышенным давлением через носоглотку. Барабанная перепонка втягивается и фиксируется к медиальной стенке тимпанальной полости, что влечет на итоговую потерю передачи звука (рис. 4).

Самое же пространство мастоидальной полости и слуховой проход создают резонанс, который может способствовать дополнительному препятствованию передачи звука. При этом вследствие малой тимпанальной полости и отсутствия демпферной системы сосцевидного отростка при избыточном акустическом давлении повышается вероятность необратимого повреждения внутреннего уха.

М. Alam и соавт. отмечают, что при отсутствии статистически значимой разницы в частоте рецидивов холестеатомы и осложнений при методах радикальной операции с тимпанопластикой в сравнении с закрытой операцией при холестеатомном процессе наблюдаются худшие с точки зрения приживления трансплантата результаты, а также повышение порогов звукопроводения (в среднем на $8,56 \pm 0,93$ дБ) [24].

Л. Abraham и соавт., D. Lucidi и соавт. приводят аналогичные данные, добавляющие статистические различия в сравнении качества жизни группы пациентов после радикальной операции и после хирургического лечения по закрытому типу [25, 26].

При том что основной задачей операции является гарантированная санация полостей среднего уха, рецидив холестеатомы встречается, по данным разных авторов, от 29,8 до 59,8% случаев [27–30]. Без сомнения, так как результат воспалительного процесса после выполненной радикальной операции распространяется в открытую полость, то

и риск осложнений минимизируется. И, вероятно, тем обстоятельством, что у прооперированного человека периодически из уха истекает зловонное отделяемое и что есть необходимость периодического туалета мастоидальной полости специалистом, можно пренебречь ради спасения жизни, но с точки зрения качества жизни результат операции может быть рассмотрен пациентом как неудовлетворительный.

Подводя промежуточные итоги, можно сказать, что внедрение радикальной операции на среднем ухе исторически, без всякого сомнения, оказало самое благоприятное влияние на лечение значительной группы людей всех континентов и национальностей. Но научно-технический прогресс не стоял на месте: повсеместно внедрен общий наркоз, позволяющий длительно оперировать в условиях управляемой гипотонии, разработаны новые системы визуализации и силового оборудования, новые методологические оперативные подходы. У хирурга есть возможность выполнить пластику практически любого дефекта ossicularной системы благодаря различным имплантам слуховых косточек. Внедрение эндоскопических систем в формате высокого разрешения и разработка адаптированного микроинструмента привели к формированию метода трансканальной эндоскопической микрохирургии, что позволило обозреть самые скрытые отделы тимпанальной полости.

Таким образом, естественно ожидать трансформацию хирургического подхода в направлении снижения хирургической агрессии, внедрения малоинвазивных санирующих и реконструктивных методик, направленных на восстановление нормальных и естественных условий в среднем ухе. Не пора ли санирующей операции на среднем ухе уйти в прошлое и занять свое достойное место в музее медицины? К сожалению, пока это несколько преждевременно, и мы посчитали возможным высказать свою точку зрения на стратегию подхода к лечению больных хроническими отитами, осложненными холестеатомой.

К. Kerckhoffs и соавт. в 2016 г. проанализировали 2600 статей с исследованиями результатов хирургии холестеатом по открытому (радикальная операция) и закрытому (тимпанопластика) типу. В результате данного масштабного исследования сделаны выводы, что закрытый тип операций приводит к большему количеству рецидивов заболевания по сравнению с радикальной операцией на среднем ухе у взрослых пациентов с первичной приобретенной холестеатомой. Если риск рецидива является наиболее важным фактором при выборе определенной хирургической техники, К. Kerckhoffs и соавт. рекомендуют применить радикальную операцию. Однако наилучшее решение принимается при учете дополнительных факторов, о которых говорилось ранее, особенностей ухода за пациентом и доступа к медицинскому лечению [31].

Мы полностью разделяем выводы К. Kerckhoffs и соавт. и хотим отметить те показания к радикальной операции, которые должны учитываться при выборе лечения:

1. Наличие отогенных внутричерепных, септических и вестибулярных осложнений, а также острое возникновение пареза (паралича) лицевого нерва.
2. В случае пожилого возраста, наличия тяжелой сопутствующей патологии, выраженного нейросенсорного компонента тугоухости, а также малодоступности оперативного (незамедлительного) осмотра в крупном оториноларингологическом центре в послеоперационном периоде.

Во всех остальных случаях, по нашему мнению, показан закрытый тип тимпанопластики с сохранением задней стенки наружного слухового прохода с последующим динамическим наблюдением и диагностическим хирургическим вмешательством на среднем ухе в период 9 мес – 1 год после первичной операции. Выполнение компьютерной

и магнитно-резонансной томографии в режиме non-EPI DWI, по нашим наблюдениям, не является основанием для отсрочки повторного хирургического вмешательства.

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. Iino Y, Hoshino E, Tomioka S, et al. Organic acids and anaerobic microorganisms in the contents of the cholesteatoma sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92:91-6. DOI:10.1177/000348948309200122
2. Abramson M, Moriyama H, Huang CC. Pathogenic factors in bone resorption in cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*. 1984;97:437-42. DOI:10.3109/0001688409132918
3. Palomar V, Fortuny JC, Sarroca E, Iranzo C. Otic cholesteatoma. Some comments. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1989;16(1):69-74 (in Spanish).
4. Sculerati N, Bluestone CD. Pathogenesis of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 1989;22(5):859-68.
5. Powell MA. Cholesteatoma. *J Am Acad Nurse Pract*. 1990;2(2):83-4. DOI:10.1111/j.1745-7599.1990.tb00781.x
6. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261:6-24. DOI:10.1007/s00405-003-0623-x
7. Bhutta MF, Williamson IG, Sudhoff HH. Cholesteatoma. *BMJ*. 2011;342:d1088. DOI:10.1136/bmj.d1088
8. Mani A, Harabagiu O, Perde Schrepler M, et al. Molecular biology of cholesteatoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(1):7-13.
9. Kuo CL, Shiao AS, Yung M, et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *Biomed Res Int*. 2015;2015:854024. DOI:10.1155/2015/854024
10. Kuo CL, Shiao AS, Yung M, et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *Biomed Res Int*. 2015;2015:854024. DOI:10.1155/2015/854024
11. Imai R, Sato T, Iwamoto Y, et al. Osteoclasts modulate bone erosion in cholesteatoma via RANKL signaling. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2019;20:449-59. DOI:10.1007/s10162-019-00727-1
12. Вульштейн Х. Слухоулучшающие операции. М., Медицина, 1972 [Vul'shtein KH. Slukhouluchshaiushchie operatsii. Moscow, Meditsina, 1972 (in Russian)].
13. Sadé J. Treatment of cholesteatoma. *Am J Otol*. 1987;8(6):524-33.
14. Lau T, Tos M. Tensa retraction cholesteatoma: treatment and long-term results. *J Laryngol Otol*. 1989;103(2):149-57. DOI:10.1017/s0022215100108321
15. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха. Т. 2. Хирургия сосцевидного отростка и реконструктивные операции. Томск: СГМУ, 2005 [Tos M. Rukovodstvo po khirurgii srednego ukha. T. 2. Khirurgiia sostsevidnogo otrostka i rekonstruktivnyie operatsii. Tomsk: SGMU, 2005 (in Russian)].
16. Аникин И.А., Бокучава Т.А., Хамгускеева Н.Н., и др. Ревизионное хирургическое вмешательство у больных с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, перенесших санирующую операцию с тимпанопластикой. *Российская оториноларингология*. 2017;1:9-20 [Anikin IA, Bokuchava TA, Khamsuskeeva NN, et al. Revision surgical intervention in patients with chronic suppurative otitis media with cholesteatoma after sanitation operations with tympanoplasty. *Rossiiskaja otorinolaringologija*. 2017;1:9-20 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2017-1-9-20
17. Юкачева А.А., Дубинец И.Д. Эволюция реконструктивно-санирующих оперативных вмешательств при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*.

- 2019;18(2):77-84 [Yukacheva AA, Dubinets ID. Evolution of reparative sanitizing operations in the treatment of chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2019;18(2):77-84 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-2-77-84
18. Аникин И.А., Астащенко С.В., Хамгушкева Н.Н., Будковская М.А. Клинический случай открытого ведения трепанационной полости после удаления массивной лабиринтной-апикулярной холестеатомы пирамиды височной кости. *Российская оториноларингология*. 2019;18(5):89-95 [Anikin IA, Astashchenko SV, Khamgushkeeva NN, Budkovskaya MA. A clinical case of open management of trepanation cavity after surgical removal of massive labyrinth-apical cholesteatoma of the petrous temporal bone. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2019;18(5):89-95 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2019-5-89-95
 19. Власова Г.В., Александров Т.А. Современный подход к диагностике холестеатомы среднего уха у детей. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(1):102-7 [Vlasova GV, Alexandrov TA. Modern approach to the diagnosis of middle ear cholesteatoma in children. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(1):102-7 (in Russian)].
 20. Черногаева Е.А., Тунян Н.Т., Павлов В.В. Особенности холестеатомы среднего уха в детском возрасте. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(4):29-34 [Chernogaeva EA, Tunyan NT, Pavlov PV. Features of middle ear cholesteatoma in children. *Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae*. 2019;25(4):29-34 (in Russian)]. DOI:10.33848/folior23103825-2019-25-4-29-34
 21. Семенов Ф.В., Ридненко В.А., Немцева С.В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде. *Вестник оториноларингологии*. 2005;3:48-9 [Semenov FV, Ridnenko VA, Nemtseva SV. Analiz nekotorykh prichin retsidiva khronicheskogo gnoynogo srednego otita v posleoperatsionnom periode. *Vestnik otorinolaringologii*. 2005;3:48-9 (in Russian)].
 22. Янов Ю.К., Ситников В.П., Аникин И.А., и др. Болезнь оперированного уха: клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование. *Российская оториноларингология*. 2005;4:149-54 [Janov IuK, Sitnikov VP, Anikin IA, et al. Bolezni' operirovannogo ukha: klinicheskaja kharakteristika i patomorfologicheskoe obosnovaniie. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2005;4:149-54 (in Russian)].
 23. Исаченко В.С., Огнетов С.Ю. Влияние эпидермального фактора роста на сроки заживления малой послеоперационной полости после операций на среднем ухе по открытому типу. *Естественные и технические науки*. 2022;10-2:150-5 [Isachenko VS, Ognetov SYu. The effect of epidermal growth factor on the healing time of the small postoperative cavity after canal wall down mastoidectomy. *Estestvennyie i tochnyie nauki*. 2022;10-2:150-5 (in Russian)]. DOI:10.37882/2223-2966.2022.10-2.13
 24. Alam M, Chandra K. Ears with Cholesteatoma: Outcomes of Canal Wall Up and Down Tympano-Mastoidectomies – A Comparative Prospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl. 1):730-6. DOI:10.1007/s12070-021-02549-1
 25. Abraham L, Philip A, Lepcha A, et al. A Comparative Study of Outcomes and Quality of Life in Canal Wall up Mastoidectomies and Canal Wall down Mastoidectomies. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl. 1):600-7. DOI:10.1007/s12070-021-02424-z
 26. Lucidi D, De Corso E, Paludetti G, Sergi B. Quality of life and functional results in canal wall down vs canal wall up mastoidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2019;39(1):53-60. DOI:10.14639/0392-100X-2005
 27. Аникин И.А., Астащенко С.В., Третьякова А.В. Случай клинического наблюдения отдаленного рецидива холестеатомы у пациентки с хроническим гнойным средним отитом, перенесшей радикальную операцию на среднем ухе 29 лет назад. *Российская оториноларингология*. 2012;57(2):173-7 [Anikin IA, Astashenko SV, Tretyakova AV. A late follow up clinical observation of cholesteatoma recrudescence in patient with chronic otitis media after radical surgery on middle ear 29 years ago. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2012;57(2):173-7 (in Russian)].
 28. Борисенко О.Н. Морфологические и функциональные результаты трех вариантов тимпанопластики. Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ «Оториноларингология на рубеже тысячелетий». СПб.: РИА-АМИ, 2001; с. 43-5 [Borisenko ON. Morfologicheskie i funktsional'nyie rezul'taty trekh variantov timpanoplastiki. Materialy XVI s'yezda otorinolaringologov RF «Otorinolaringologiya na rubezhe tysyacheletii». Saint Petersburg: RIA-AMI, 2001; p. 43-5 (in Russian)].
 29. Федорова О.В. Санирующая хирургия при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой. *Вестник оториноларингологии*. 2011;1:62-5 [Fedorova OV. Saniruiushchaia khirurgiia pri khronicheskom gnoinom srednem otite s kholesteatomoj. *Vestnik otorinolaringologii*. 2011;1:62-5 (in Russian)].
 30. Avraham S, Luntz M, Sadé J. The influence of ventilating tubes on the surgical treatment of atelectatic ears. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1991;248(5):259-61. DOI:10.1007/BF00176749
 31. Kerckhoffs KG, Kommer MB, van Strien TH, et al. The disease recurrence rate after the canal wall up or canal wall down technique in adults. *Laryngoscope*. 2016;126(4):980-7. DOI:10.1002/lary.25591

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023

Микрохирургия хронических заболеваний гортани с использованием оптоволоконных лазеров (обзор литературы)

А.А. Кривопалов^{✉1,2}, П.А. Шамкина², А.И. Глущенко²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Лечение хронических заболеваний гортани является проблемой, которая не теряет своей актуальности. На долю хронических продуктивных образований гортани приходится до 55–70% патологии в структуре пролиферативных заболеваний верхних дыхательных путей. Возросшая нагрузка на голосовой аппарат, нервно-эмоциональное напряжение, несоблюдение гигиены голоса (курение, алкоголь) воспалительные заболевания полости носа и глотки, аллергизация организма, а также нарушение работы желудочно-кишечного тракта – все это обуславливает отсутствие тенденции к снижению частоты заболеваемости голосового аппарата. Жалобы на дисфонию, изменение тембра голоса и вокальную усталость при обращении к оториноларингологу составляют от 7–12%. Несвоевременное лечение хронических заболеваний гортани может приводить к затруднению прохождения воздуха через верхние дыхательные пути со снижением толерантности к умеренной физической нагрузке и самообслуживанию, а также профессиональной непригодности у лиц голосоречевых профессий.

Цель. Осветить актуальные способы лечения хронических заболеваний гортани. Современное консервативное и хирургическое лечение хронических заболеваний гортани направлено на восстановление качества голосовой и дыхательной функции. В последние 50 лет фонохирургия с использованием лазера обрела высокую популярность благодаря многим позитивным эффектам взаимодействия электромагнитной энергии с биологической тканью и малым процентам интраоперационных и послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Источниками данных обзора литературы послужили электронные медицинские библиотеки и профессиональные печатные издания. По информации, полученной из отечественных и зарубежных источников, хирургия гортани с использованием лазера является бескровной, высокоточной, малоинвазивной и максимально эффективной. Исторически наиболее длительно в гортанной хирургии используется CO₂-лазер. В последнее время современная медицинская инженерная наука представила для клинического применения хирургические системы, обладающие преимущественно новыми техническими характеристиками. В таких аппаратах энергия лазерного излучения передается через гибкое оптическое волокно вместо системы зеркал, как у CO₂-лазера, что сделало новые хирургические высокоэнергетические системы более доступными для лечебных учреждений. В настоящее время для лечения хронических заболеваний гортани наиболее часто применяют следующие оптоволоконные лазерные системы: калий-титанил-фосфат, диодный лазер и «синий» лазер с длиной волны 445 нм.

Результаты. Обзор литературы и анализ результатов хирургического лечения пациентов с хроническими заболеваниями гортани с применением оптоволоконных лазеров показали высокую безопасность и эффективность современных способов лечения, позволяющие в короткие сроки достигнуть восстановления голосовой и дыхательной функции.

Заключение. Появление лазерных аппаратов, в том числе отечественного производства, с новыми длинами волн позволяет работать в контактном режиме в среде инертного газа, что открывает новые возможности для фонохирургии.

Ключевые слова: доброкачественное новообразование гортани, опухолеподобные образования, хронические заболевания гортани, лазер, фонохирургия, калий-титанил-фосфатный лазер, лазер 445 нм, диодный лазер

Для цитирования: Кривопалов А.А., Шамкина П.А., Глущенко А.И. Микрохирургия хронических заболеваний гортани с использованием оптоволоконных лазеров (обзор литературы). Consilium Medicum. 2023;25(9):642–647. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202418

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Благодаря многим позитивным эффектам взаимодействия лазерного излучения с биологической тканью лазеры нашли применение как в терапевтических специальностях, так и в хирургии [1]. После апробации высокоэнергетических лазеров на экспериментальных моделях, а потом и на практике выявлены преимущества лазерного излучения перед традиционной хирургией, которые можно условно разделить на две группы: интраоперационные и послеоперационные [2, 3]. К первым относят: хороший гемостатический эффект, что обеспечивает сухое операционное поле, возможность точного и селективного рассечения тканей с

оценкой глубины и площади воздействия, асептичность и абластичность, сокращение длительности вмешательства и возможность амбулаторного выполнения манипуляций [4–6]. Во 2-ю группу выделены: быстрое наступление ожидаемого клинического эффекта, уменьшение количества ранних и отдаленных осложнений, ускорение периода регенерации [7–9]. Благодаря всем перечисленным преимуществам лазеры приобрели большую популярность в ЛОР-практике, и в частности – ларингологии, и на сегодняшний день в мировой литературе накоплен обширный опыт применения высокоинтенсивного лазерного излучения для лечения патологии гортани [10–12].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Кривопалов Александр Александрович** – д-р мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», рук. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: Krivopalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6047-4924

Шамкина Полина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: p.s.ent@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4595-365X

Глущенко Александра Ивановна – аспирант научно-исследовательского отд. патологии верхних дыхательных путей ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: nocturne4@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5209-7869

[✉]**Aleksandr A. Krivopalov** – D. Sci. (Med.), Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: Krivopalov@list.ru; ORCID: 0000-0002-6047-4924

Polina A. Shamkina – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: p.s.ent@bk.ru; ORCID: 0000-0003-4595-365X

Alexandra I. Glushchenko – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: nocturne4@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5209-7869

Microsurgery of chronic laryngeal diseases using fiber optic lasers. A review

Aleksandr A. Krivopalov^{✉1,2}, Polina A. Shamkina², Alexandra I. Glushchenko²

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. The treatment of chronic diseases of the larynx is an urgent issue. Chronic larynx masses account for up to 55–70% of the upper respiratory tract proliferative diseases. The incidence of vocal apparatus disorders is stable due to increased load on the vocal apparatus, neuro-emotional stress, non-compliance with voice hygiene (smoking, alcohol consumption), nasal and pharyngeal inflammatory diseases, sensibilization, and gastrointestinal disorders. Dysphonia, voice timbre changes, and vocal fatigue are presented in 7–12% of otorhinolaryngologist patients. Delayed treatment of chronic larynx diseases can lead to upper respiratory obstruction, reduced exercise and self-care tolerance, and disablement in people with voice and speech professions.

Aim. To address current treatment methods for chronic diseases of the larynx. Modern surgical and non-surgical treatments of chronic larynx diseases aim to restore voice quality and respiratory function. Over the past 50 years, laser-assisted phonosurgery has gained popularity due to the many benefits of biological tissue exposure to electromagnetic energy and low rates of intra- and postoperative complications.

Materials and methods. The literature review was performed using electronic medical libraries and professional printed papers. According to local and foreign data, laryngeal laser surgery is highly precise, minimally invasive, associated with no blood loss, and highly effective. Historically, CO₂ laser has been used for the longest time in laryngeal surgery. Modern medical technology has recently introduced surgical systems with novel technicalities for clinical use. In such devices, the laser energy is transmitted through a flexible optical fiber instead of a mirror system, as in the CO₂ laser, which has made new surgical high-energy systems more affordable for equipping medical institutions. Currently, the following fiber-optic laser systems are most often used to treat chronic diseases of the larynx: potassium-titanyl-phosphate, diode laser, and "blue" laser with a wavelength of 445 nm.

Results. The literature review and analysis of surgical treatment outcomes using fiber-optic laser devices in patients with chronic larynx diseases showed high safety and effectiveness of modern treatments, providing fast recovery of voice and respiratory function.

Conclusion. The development of laser devices, including domestic ones, with new wavelengths, makes it possible to work in contact mode in an inert gas environment, which opens up new opportunities for phonosurgery.

Keywords: benign neoplasm of the larynx, tumor-like masses, chronic diseases of the larynx, laser, phonosurgery, potassium-titanyl-phosphate laser, 445 nm laser, diode laser

For citation: Krivopalov AA, Shamkina PA, Glushchenko AI. Microsurgery of chronic laryngeal diseases using fiber optic lasers. A review. Consilium Medicum. 2023;25(9):642–647. DOI: 10.26442/20751753.2023.9.202418

Материалы и методы

Впервые результаты хирургии гортани с использованием лазера описаны в 1968 г. [13]. В ходе операции бригада хирургов при удалении карциномы гортаноглотки использовала СО₂-лазер вместо традиционных холодных инструментов и отметила выраженные резекционные качества лазерной установки. Однако разрез первых лазерных аппаратов, производимый за счет непрерывной подачи энергии инфракрасной части оптического спектра, отличался протяженной зоной коагуляционных изменений, что требовало избирательности применения высокоэнергетического хирургического инструмента для снижения рубцевания тканей в отдаленном периоде [14, 15]. За более чем 60-летнюю историю лазерной медицины аппараты значительно изменились и приобрели надежную систему охлаждения, процессор и микроманипулятор для работы в дистантном режиме [16]. Современные компьютеризированные СО₂-лазеры запрограммированы на работу в различных режимах в зависимости от хирургической задачи. Наиболее деликатным при работе с тканями гортани является режим SuperPulse, позволяющий снизить первичное повреждение ткани за счет равномерной паузы между импульсами [17, 18].

Энергия углекислотного лазера подается бесконтактно, в результате перехода монохроматического светового потока через систему оптических зеркал. Длина волны углекислотного лазера относится к инфракрасной части оптического спектра и является невидимой для глаза человека. Визуализация направления потока фотонов осуществляется посредством графической контрастной подсветки луча, а управление лучом – за счет смещения ручки микроманипулятора. Благодаря полностью автоматизированным параметрам луча и хорошей управляемости микроманипулятора обеспечивается точность движений в операционном поле (гортани). Помимо дистантного способа доставки излучения в операционное поле с использованием зеркальных систем, как традиционно работает СО₂-лазер, также

существует доставка лазерной энергии по оптическим волоконным световодам [14, 15].

На рубеже XX и XXI столетий впервые на медицинском рынке представлены новые модели лазерных систем, реализующие второй способ доставки энергии хирургического лазера в операционное поле. Полупроводниковые лазеры обладают различными длинами волн в диапазоне видимого и невидимого спектра и, соответственно, разными биологическими эффектами на живую ткань, ассоциированными с биологическими свойствами генерируемой длины волны [19, 20].

Техника хирургического лечения с использованием волоконных лазеров имеет больше преимуществ за счет воздействия на биологическую ткань не только дистантно, как работает углекислотный лазер, но и в контактном режиме [21]. Применение оптоволокну в качестве высокоэнергетического скальпеля непосредственно в месте контакта с биотканью реализует не только диссекцию, коагуляцию, резекцию, но и абляцию [22]. Современные волоконные аппараты предусматривают использование адаптированного с кварцевым световодом удобного хирургического инструмента с рабочим полым каналом, через который возможна подача воздуха непосредственно в операционное поле. Активный приток воздуха вытесняет дым, образующийся при абляции, и микрохирургическое вмешательство осуществляется без необходимости подключения аспиратора в торец ларингоскопа [23]. Также важным преимуществом считается то, что подаваемый под небольшим давлением воздух охлаждает ткани гортани во время вмешательства с использованием лазера, что дополнительно уменьшает термическое повреждение здоровых тканей в процессе операции. Некоторые модели могут реализовать техническую возможность подачи в операционное поле через канал рабочей части инструмента инертный газ – гелий [24–26]. Гелий заполняет полость гортани и вытесняет из него кислород, что является одним из важных преимуществ волоконной техники для фоно-

хирургии. Это создает оптимальные условия для микрохирургии, минимизируя повреждение окружающих тканей. В литературном обзоре дана характеристика наиболее часто используемых волоконных лазеров в хирургии гортани [27, 28].

Результаты

Калий-титанил-фосфатный лазер с длиной волны 532 нм

На сегодняшний день из всех видов неабляционных (фоноангиолитических) лазеров в ларингологии достаточно часто используется калий-титанил-фосфатный (КТР) лазер. Принцип работы этого лазера заключается в прохождении света быстроимпульсного Nd:YAG-лазера сквозь ризоморфный кристалл КТР (калий-титанил-фосфат), благодаря чему осуществляется увеличение частоты вдвое, длина волны 1064 нм, находящаяся в инфракрасном диапазоне, снижается в 2 раза – до 532 нм. Световая волна КТР-лазеров принадлежит зеленой области видимого света, а значит, может хорошо поглощаться гемоглобином, что дает возможность использования для коагуляции [29, 30].

Поверхностные слои голосовых складок лишены гемоглобина, вследствие чего почти вся энергия КТР-луча проходит сквозь поверхностные слои тканей для воздействия на более глубоко расположенные кровеносные сосуды. Благодаря этому эпителий и собственная пластинка слизистой оболочки, покрывающие кровеносные сосуды, могут остаться неповрежденными, что способствует сохранению голосовой функции. Хорошие гемостатические способности, проникновение в ткани глубиной до 2 мм и возможность доставки данного вида излучения сквозь гибкое волокно световода обеспечивают удобство и эффективность использования при работе с сосудистыми новообразованиями [31].

В течение последних 10 лет проведено большое число исследований, которые доказывают надежность, целесообразность и эффективность способов оперативного вмешательства с использованием КТР-лазера для пациентов фонохирургического профиля [32, 33].

Работа 2007 г. Д.М. Мустафаева посвящена исследованию безопасности и эффективности совместного воздействия Ho:YAG и КТР-лазеров в фонохирургии. Согласно результатам отмечен более высокий гемостатический эффект по сравнению с традиционной микрохирургией, а также тот факт, что применение КТР-лазера привело к более быстрому восстановлению эндоскопической картины гортани в послеоперационном периоде по сравнению с традиционной микрохирургией [34].

Исследование 2012 г. М. Sheu и соавт. оценивало результаты лечения 1002 пациентов с хроническими заболеваниями гортани с использованием КТР-лазера. Авторы подтвердили высокий коагуляционный эффект лазера и сделали предположение о том, что применение ангиолитического лазера максимально сохраняет слизистую волну голосовой складки, а также способствует ее качественному смыканию при фонации в послеоперационном периоде. Согласно проведенному метаанализу 2021 г. использование КТР-лазера в условиях прямой опорной микроларингоскопии или амбулаторной фиброларингоскопии ассоциировано с низким уровнем осложнений и хорошим темпом восстановления вибраторной функции голосовых складок [35–38].

В настоящее время активно распространено выполнение амбулаторных вмешательств с применением волоконных лазеров, среди которых самым популярным является КТР. Оперативные вмешательства в формате Office-Based Surgery распространены как альтернатива традиционным хирургическим операциям под наркозом. Существует много статей, описывающих оперативное лечение с использованием лазера, проводимое под местной анестезией, как

более безопасное и в некоторых случаях единственно выполнимое вмешательство для лиц с противопоказанием к эндотрахеальному наркозу [39].

Диодный лазер с длиной волны 980 нм

Другой диодный лазер с длиной волны 980 нм является доступным и удобным хирургическим инструментом с хорошими гемостатическими свойствами [40–42].

В ряде экспериментов на лабораторной модели коллектив оториноларингологов из ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» установил, что импульсный режим лазерного излучения с длиной волны 980 нм при мощности 28 Вт демонстрирует меньшее коагуляционное повреждение окружающих тканей в сравнении с контактным постоянным режимом мощностью 7 Вт при относительно равных абляционных свойствах. При сравнении лазерного воздействия в дистантном режиме выявлено, что при постоянном режиме излучения мощностью 7 Вт диаметр и глубина коагулята определялись достоверно больше ($p < 0,05$), чем в импульсном режиме при мощности 28 Вт [43, 44].

В 2014 г. А.С. Лапченко представил сообщение об использовании лазерных технологий для лечения заболеваний гортани. По результатам клинического применения диодного лазера получен вывод, что лазер эффективен при удалении как доброкачественных, так и опухолевидных образований. Этот метод выгодно отличался сухим операционным полем, оказался менее травматичным для окружающих тканей и снижал риски рецидивирования новообразований [45].

В сборнике научных трудов С.А. Карпищенко и М.А. Рябова (2016 г.) представили результаты практического применения диодных инфракрасных лазеров в хирургическом лечении болезней уха, горла и носа [46]. Авторы описывают опыт использования отечественных полупроводниковых лазерных систем в фонохирургии. Коллектив оториноларингологов проводил эндоларингеальное вмешательство с помощью диодного лазера у 116 пациентов с новообразованиями гортани. Операция проводилась под общей анестезией с использованием высокочастотной искусственной вентиляции легких через тонкий ларинготрахеальный или транстрахеальный катетер. Новообразования удалялись диодным лазером длиной волны 980 нм под микроскопом. Согласно результатам, у 99 (85,3%) пациентов достигнута ремиссия. Исследование подтвердило, что диодный лазер может являться эффективным методом лечения новообразований гортани без необходимости проведения превентивной трахеотомии [47, 48].

Хирургический лазер с длиной волны 445 нм («синий» лазер)

В 2018 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован новый хирургический лазер с длиной волны 445 нм, относящийся к синей части оптического диапазона. Этот лазер обладает высоким коэффициентом поглощения света синего спектра хромофорами организма, что обеспечивает наилучшее проникновение в биологические ткани с минимальным термическим рассеянием. Лазер сочетает в себе фотоангиолитические и абляционные свойства, что позволяет достичь хороших результатов при резке и коагуляции [49]. Лазерная установка оснащена системой интраоперационной подачи гелия, что исключает горение и сводит эффект карбонизации к минимуму, это дополнительно уменьшает термическое повреждение окружающих тканей. «Синий» лазер показал хорошие результаты в лечении различных заболеваний гортани.

М. Hess и соавт. (2018 г.) проводили серию экспериментов на различных биологических моделях, согласно которым подтвердили выраженный коагуляционный и резекционный эффект «синего» лазера. Авторы констатировали кли-

ническую эффективность лазера с длиной волны 445 нм в ряде случаев с доброкачественными образованиями гортани, рецидивирующим респираторным папилломатозом, отеком Рейнке, полипами, гранулемами как в амбулаторных условиях, так и в условиях операционной. В ходе клинических исследований побочных реакций и осложнений не наблюдалось [50, 51].

В. Miller и соавт. (2021 г.) представили серию наблюдений трансназальной гибкой лазерной хирургии с применением «синего» лазера 445 нм в хирургии гортани. Получены хорошие результаты в случаях лечения респираторного папилломатоза и опухолеподобных заболеваний гортани, доказаны безопасность и эффективность данного лазера [52].

В ФГБУ СПб НИИ ЛОР с 2021 по 2022 г. проводили клиническое исследование, в которое включены 80 взрослых пациентов в возрасте от 22 до 73 лет, средний возраст – $46,44 \pm 12,13$ года, страдающих хроническими заболеваниями гортани. Пациенты разделены на две группы: 1-я группа состояла из 50 пациентов, получавших лечение полупроводниковым лазером с длиной волны 445 нм, а 2-я группа – из 30 пациентов, получавших лечение полупроводниковым лазером с длиной волны 980 нм. Во время операции оценивали продолжительность хирургического вмешательства, частоту интраоперационных кровотечений и необходимость лазерного гемостаза. Дополнительно всем пациентам до хирургического лечения и в послеоперационном периоде выполняли видеостробоскопию гортани, фиброларингоскопию и акустический анализ голоса. Пациенты также заполняли анкету индекса нарушения голоса VHI-30. В результате отмечалась статистически значимая разница в продолжительности хирургического вмешательства между 1-й ($14,9 \pm 5,5$ мин) и 2-й группами ($17,9 \pm 6,3$ мин). Группа пациентов после лечения «синим» лазером показала более быструю нормализацию эндоскопической картины при фиброскопическом исследовании гортани по сравнению с лазерной группой 980 нм на 10-е сутки. Кроме того, в 1-й группе на 14-е сутки при стробоскопии гортани отмечены достоверно положительные изменения. Через 2 нед после операции индекс VHI-30 оказался значительно ниже в группе лазера 445 нм по сравнению с группой лазера 980 нм. Среди показателей акустического анализа голоса время максимальной фонации, Jitter и Shimmer достоверно различались между группами, причем более положительные изменения наблюдались в 1-й группе. Однако высота тона и индекс HNR (Harmonics to noise ratio) не зависели от типа используемого хирургического лазера. В заключение отмечено, что применение лазера с длиной волны 445 нм приводило к меньшей продолжительности оперативного вмешательства по сравнению с лазером с длиной волны 980 нм. В группе, получавшей оперативное лечение с применением «синего» лазера, наблюдались более быстрый регресс воспалительного процесса в голосовых складках, восстановление вибрационной функции, нормализация акустических показателей голоса, улучшение голосовых нарушений и качества жизни [53].

На сегодняшний день в литературе представлено мало экспериментальных и клинических работ, посвященных применению «синего» лазера, что обуславливает проведение дополнительных исследований с данными длинами волн.

Заключение

Появление лазерных технологий открыло новую эру в хирургическом лечении хронических заболеваний гортани. Лазерная хирургия с применением эндоскопической и микроскопической техники оказалась революционным методом и позволила хирургам предлагать пациентам менее инвазивные, более точные и эффективные варианты лечения. Таким образом, внедрение лазерного высокоэнергетического излучения в оториноларингологическую практику

определило новый подход в хирургии гортани, что позволило максимально безболезненно, бескровно и в короткие сроки достигнуть восстановления голосовой функции у пациентов с хроническими заболеваниями гортани.

В последние годы на рынке медицинского оборудования появились высокоэнергетические лазерные хирургические установки с длиной волны 445 ± 5 нм, оснащенные устройством доставки инертного газа в операционное поле. Такое приспособление осуществляет процесс охлаждения биологической ткани при интраоперационном воздействии лазера. Доставка в операционное поле инертного газа обеспечивает вытеснение кислорода, исключая эффект горения и образования карбонизата. Появление лазерных аппаратов, в том числе и отечественного производства, с новыми длинами волн позволяет работать в контактном режиме в среде инертного газа, что открывает новые возможности для фонохирургии.

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. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Арзамасов С.Г. и др. Лазеры в оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2016;6:62-6 [Kryukov AI, Tsarapkin GYu, Arzamasov SG, Panasov SA. The application of lasers in otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016;6:62-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20168162-66
2. Zediker MS, Zucker E. High-Power Diode Laser Technology. SPIE; Bellingham, WA, USA, 2022. High-power diode laser technology XX: A retrospective on 20 years of progress. Bellingham, 2022. DOI:10.1117/12.2615260
3. Kaifuchi Y, Yoshida K, Yamagata Y, et al. High-Power Diode Laser Technology. Enhanced power conversion efficiency in 900-nm range single emitter broad stripe laser diodes maintaining high power operability. SPIE; Bellingham, WA, USA, 2019. DOI:10.1117/12.2509184
4. Han L, Wang Z, Gordeev NY, et al. Progress of Edge-Emitting Diode Lasers Based on Coupled-Waveguide Concept. *Micromachines (Basel)*. 2023;14(6):1271. DOI:10.3390/mi14061271
5. Ракунова Е.Б. Современные возможности лечения пациентов с доброкачественными и опухолеподобными заболеваниями гортани. *Вестник оториноларингологии*. 2017;1:68-72. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=2934736266>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Rakunova EB. Modern treatment options for patients with benign and tumor-like diseases of the larynx. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;1:68-72. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=2934736266>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].
6. Подкопаева Ю.Ю., Кривопапов А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения диодного лазера 980 нм в эндоларингеальной хирургии: материалы IV Петербургского форума оториноларингологов России. СПб., 2015; с. 393-4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39548422>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Podkopaeva YuYu, Krivopalov AA. Clinical and experimental rationale for the use of a 980 nm diode laser in endolaryngeal surgery: materials of the IV St. Petersburg Forum of Otorhinolaryngologists of Russia. Saint Petersburg, 2015; p. 393-4. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39548422>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].

7. Arroyo HH, Neri L, Fussuma CY, et al. Diode-Laser for Laryngeal Surgery: a Systematic Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016;20(2):172-9. DOI:10.1055/s-0036-1579741
8. Roy N, Merrill RM, Gray SD, Smith EM. Voice disorders in the general population: prevalence, risk factors, and occupational impact. *Laryngoscope*. 2005;115(11):1988-995. DOI:10.1097/01.mlg.0000179174.32345.41
9. Lee YS, Lee DH, Jeong GE, et al. Treatment efficacy of voice therapy for vocal fold polyps and factors predictive of its efficacy. *J Voice*. 2017;31(1):120.e9-13 DOI:10.1016/j.jvoice.2016.02.014
10. Crump P, Wenzel H, Erbert G, Tränkle G. High-Power Diode Laser Technology and Applications. SPIE; Bellingham, WA, USA, 2012. Progress in increasing the maximum achievable output power of broad area diode lasers. DOI:10.1117/12.905250
11. Sridharan S, Achlatis S, Ruiz R, et al. Patient-based outcomes of in-office KTP ablation of vocal fold polyps. *Laryngoscope*. 2014;124(5):1176-9. DOI:10.1002/lary.24442
12. Ma J, Fang R, Zhen R, et al. A 532-nm KTP Laser for Vocal Fold Polyps: Efficacy and Relative Factors. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1_suppl):875-935. DOI:10.1177/0145561320946153
13. Долгов О.И., Рогова Д.О. Опыт эндоскопического хирургического лечения паралитических стенозов гортани. *Российская оториноларингология*. 2015;1(74):49-54 [Dolgov OI, Rogova DO. Experience of endoscopic treatment of paralytic laryngeal stenosis. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2015;1(74):49-54 (in Russian)].
14. Gocal WA, Tong JY, Maxwell PJ, Sataloff RT. Systematic Review of Recurrence Rates of Benign Vocal Fold Lesions Following Surgery. *J Voice*. 2022;S0892-1997(22)00321-6. DOI:10.1016/j.jvoice.2022.10.015
15. Lechien JR, Burns JA, Akst M. The use of 532-Nanometerpulsed potassium-titanyl-phosphate (KTP) laser in laryngology: a systematic review of current indications, safety, and voice outcomes. *Ear Nose Throat J*. 2020;145561319899183. DOI:10.1177/0145561319899183
16. Karkos PD, Koskinas IS, Triaridis S, Constantinidis J. Lasers in Otolaryngology: A Laser Odyssey From Carbon Dioxide to True Blue. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1suppl):15-35. DOI:10.1177/0145561320951681
17. Hormann K, Baker-Schreyer A, Keilmann A, Biermann G, et al. Laryngology and Otology. Functional results after CO2 laser surgery compared with conventional phonosurgery. *J Laryngol Otol*. 1999;113:140-4. DOI:10.1017/s0022215100143397
18. Dalal N, Urvis S, Ajay SS. Role of CO₂-laser and Diode-laser in ENT. *GSCMC J Med Sci*. 2017;VI(1):27-31. Available at: <https://journals.indexcopernicus.com/search/article?articleId=1656914>. Accessed: 01.09.2023.
19. Hamdan AL, Hosri J, Feghali PAR, et al. Office-based Blue Laser Therapy of Vocal Fold Polyps: A Cohort of 18 Patients: Blue Laser Therapy of Vocal Fold Polyps. *Laryngoscope*. 2023. DOI:10.1002/lary.30602
20. Karkos PD, Koskinas I, Stavrakas M, Triaridis S. Diode Laser for Laryngeal Cancer: "980 nm" and Beyond the Classic CO₂. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1suppl):195-235. DOI:10.1177/0145561320932043
21. Pitman MJ, Lebowitz-Cooper A, Jacob C, Tan M. Effect of the 532nm pulsed KTP laser in the treatment of Reinke's edema. *Laryngoscope*. 2012;122(12):2786-92. DOI:10.1002/lary.23576
22. Jeon GH, Seon SW, Lee SW. Comparative Results of Vocal Fold Injury According to the Fiber-Based Laser in a Rabbit Vocal Fold Model. *J Voice*. 2023;S0892-1997(23)00029-2. DOI:10.1016/j.jvoice.2023.01.029
23. Chieffe D, Kalos S, Bunting G, Hartnick C. Blue light laser recontouring for pediatric benign fibrovascular vocal fold lesions. *Int Pediatr Otorhinolaryngol*. 2023;170:111601. DOI:10.1016/j.jpjorl.2023.111601
24. Глушенко А.И., Кривопапов А.А., Панченков П.И., и др. Инновационная техника хирургического лечения заболеваний ВДП с использованием полупроводникового лазера 450 нм. Сб. трудов Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием посвященной 100-летию со дня рождения Расула Гамзатова 23 июня 2023 г. Под ред. Ю.А. Джамалудинова. Махачкала: ИПЦ ДГМУ, 2023 [Glushchenko AI, Krivopalov AA, Panchenkov PI, et al. Innovatsionnaya tekhnika khirurgicheskogo lecheniya zabolevaniy VDP s ispol'zovaniem poluprovodnikovogo lazera 450 nm. Sb. trudov Mezhtseional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii otorinolaringologov SKFO s mezhdunarodnym uchastiiem posviashchennoy 100-letiiu so dnia rozhdeniya Rasula Gamzatova 23 iyunia 2023 g. Pod red. IuA Dzhamaludinova. Makhachkala: IPTS DGMU, 2023 (in Russian)].
25. Hess M, Fleischer S. Photoangiolytische Laser in der Laryngologie Photoangiolytic Lasers in Laryngology. *Laryngorhinootologie*. 2020;99(9):607-12. DOI:10.1055/a-1071-0410
26. Ulmschneider C, Baker J, Vize I, Jiang J. Phonosurgery: A review of current methodologies. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;7(4):344-53. DOI:10.1016/j.wjorl.2020.09.001
27. Fornaini C, Merigo E, Rocca JP, et al. 450 nm Blue Laser and Oral Surgery: Preliminary ex vivo Study. *J Contemp Dent Pract*. 2016;17(10):795-800. DOI:10.5005/jp-journals-10024-1933
28. Braun A, Kettner M, Berthold M, et al. Efficiency of soft tissue incision with a novel 445-nm semiconductor laser. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):27-33. DOI:10.1007/s10103-017-2320-9
29. Yan Y, Olszewski AE, Hoffman MR, et al. Use of lasers in laryngeal surgery. *J Voice*. 2010;24(1):102-9. DOI:10.1016/j.jvoice.2008.09.006
30. Xiuwen J, Jianguo T. Endoscopic. Ho laser interstitial therapy for pharyngolaryngeal venous malformations in adults. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(4):937-940. DOI:10.1007/s00405-014-3463-y
31. Yang J, Xie Z, Seyler BC. Comparing KTP and CO₂ laser excision for recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2022;7(4):970-81. DOI:10.1002/lio2.871
32. Burns JA, Kobler JB, Heaton JT, et al. Predicting Clinical Efficacy of Photoangiolytic and Cutting Ablating Lasers using the Chick Chorioallantoic Membrane Model Implications for Endoscopic Voice Surgery journal. *Laryngoscope*. 2008. Available: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-1758-7_5. Accessed: 01.09.2023.
33. Liu S, Shao J. Surgical outcome of different surgical modalities for adult recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol*. 2023;143(2):196-200. DOI:10.1080/00016489.2023.2169346
34. Мустафаев Д.М., Ашууров З.М., Зенгер В.Г., и др. Возможности комбинированного использования Ho:YAG- и KTP-лазеров в хирургии доброкачественных образований гортани. *Лазерная медицина*. 2007;11(3):21-6. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9548740>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Mustafaev DM, Ashurov ZM, Zenger VG, et al. Possibilities of combined use of Ho:YAG and KTP lasers in surgery of benign laryngeal formations. *Laser Medicine*. 2007;11(3):21-6. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9548740>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].
35. Sheu M, Sridharan S, Kuhn MJ, et al. Multi-institutional experience with the in-office potassium titanyl phosphate laser for laryngeal lesions. *Voice*. 2012;26(6):806-10. DOI:10.1016/j.jvoice.2012.04.003
36. Mao W, Zhen R, Zhang F, et al. Office-based 532-nm KTP laser as a therapeutic modality for recurrent laryngeal papillomatosis: efficacy and relative factors. *Lasers Med Sci*. 2023;38(1):119. DOI:10.1007/s10103-023-03763-9
37. Zeitels SM, Burns JA. Office-based laryngeal laser surgery with local anesthesia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:141-7. DOI:10.1097/MOO.0b013e3281574582
38. Ma J, Zhao X, Zhen R, et al. Comparative Efficacy of the KTP Laser and Cold Steel in Office-Based Surgery for Oropharyngeal Papilloma. *Ear Nose Throat J*. 2021;1455613211053413. DOI:10.1177/01455613211053413
39. Hung WC, Lo WC, Fang KM, et al. Longitudinal Voice Outcomes Following Serial Potassium Titanyl Phosphate Laser Procedures for Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021;130(4):363-9. DOI:10.1177/0003489420950374
40. Zeitels SM, Akst LM, Burns JA, et al. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006;115(9):679-85. DOI:10.1177/000348940611500905
41. Xie X, Young J, Kost K, McGregor M. KTP 532 nm laser for laryngeal lesions. a systematic review. *J Voice*. 2013;27(2):245-9. DOI:10.1016/j.jvoice.2012.11.006
42. Рябова М.А., Улунов М.Ю., Портнов Г.В. Лазерная хирургия папилломатоза ЛОР-органов. *Актуальные проблемы лазерной медицины*. 2022;88-100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48821724>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Ryabova MA, Ulupov MYu, Portnov GV. Laser surgery for papillomatosis of the ENT organs. *Current Problems of Laser Medicine*. 2022;88-100. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48821724>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].
43. Безотосный В.В., Бондарев В.Ю., Кривонос М.С., и др. Мощные лазерные диоды спектрального диапазона 808 нм и 980 нм. *Краткие сообщения по физике ФИАН*. 2010;5:25-7 [Bezotosnyy VV, Bondarev VYu, Krivonos MS, et al. Powerful laser diodes of the spectral range 808 nm and 980 nm. *Brief Communications on Physics FIAN*. 2010;5:25-7 (in Russian)]. DOI:10.1070/QE2009v039n03ABEH013979
44. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. Серия «Эффективная лазерная терапия». Т. 2. М. – Тверь: Триада, 2014; с. 66 [Moskvin SV. Effektivnost' lazernoi terapii. Seriya "Effektivnaia lazernaya terapiia". T. 2. Moscow – Tver: Triada, 2014; p. 66 (in Russian)].
45. Улунов М.Ю., Шумилова Н.А., Портнов Г.В., Малкова М.Е. Экспериментальное изучение действия диодного лазера с длиной волны 980 нм. *Российская оториноларингология*. 2015;Suppl. 1:119-22. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=vbclmr>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Ulupov MYu, Shumilova NA, Portnov GV, Malkova ME. Experimental study of the action of a diode laser with a wavelength of 980 nm. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2015;Suppl. 1:119-22. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=vbclmr>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].
46. Карпищенко С.А., Улунов М.Ю., Иванцов А.О., Малкова М.Е. Экспериментальное обоснование выбора режима лазерного излучения с длиной волны 980 нм для рассечения рубцов верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2020;19(2):38-41 [Karpishchenko SA, Ulupov MYu, Ivantsov AO, Malkova ME. Mode selection of laser radiation with a wavelength of 980 nm for dissection of upper airway scars. *Experimental Study. Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2020;19(2):38-41 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2020-2-38-41
47. Лапченко А.С. Опыт применения диодного лазера в хирургии гортани. *Лазерная медицина*. 2014;18(4):54-5. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23328377>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Lapchenko AS. Experience of using diode laser in laryngeal surgery. *Laser Medicine*. 2014;18(4):54-5. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23328377>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].
48. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Улунов М.Ю., и др. Актуальные проблемы лазерной медицины: сборник научных трудов под редакцией Н.Н. Петрищева. СПб.: Международный фонд культуры и образования, 2016; с. 9-19. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=weejt>. Ссылка активна на 01.09.2023 [Karpishchenko SA, Ryabova MA, Ulupov MYu, et al. Current problems of laser medicine: collection of scientific papers edited by

- NN Petrishchev. Saint Petersburg: International Public Foundation for Culture and Education, 2016; p. 9-19. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=weejtl>. Accessed: 01.09.2023 (in Russian)].
49. Карпищенко С.А., Рябова М.А. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Лазерная хирургия рака гортани: опыт кафедры оториноларингологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2017;23(1):8-18 [Karpishchenko SA, Ryabova MA. Pervyi Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet im. akad. IP Pavlova. Lazernaia khirurgiia raka gortani: opyt kafedry otorinolaringologii PSPbGMU IM IP Pavlova. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2017;23(1):8-18 (in Russian)].
 50. Козырева Е.Е., Шамкина П.А., Ильина В.А., Чуфистова А.В. Экспериментальное исследование параметров и методик хирургического воздействия лазера с длиной волны излучения 445 нм. *Российская оториноларингология*. 2021;20(6):60-6 [Kozyreva EE, Shamkina PA, Il'ina VA, Chufistova AV. Eksperimental'noye issledovaniye parametrov i metodik khirurgicheskogo vozdeystviya lazera s dlinoy volny izlucheniya 445 nm. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. 2021;20(6):60-6 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-6-60-63
 51. Hess MM, Fleischer S, Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(6):1557-67. DOI:10.1007/s00405-018-4974-8.9
 52. Miller BJ, Abdelhamid A, Karagama Y. Applications of Office-Based 445 nm Blue Laser Transnasal Flexible Laser Surgery: A Case Series and Review of Practice. *Ear Nose Throat J*. 2021;100(1suppl):105S-12S. DOI:10.1177/0145561320960544
 53. Кривопапов А.А., Шамкина П.А., Панченко П.И. Клинические аспекты лазерной хирургии хронических заболеваний гортани. *Голова и шея*. 2022;10(4):30-40 [Krivopalov AA, Shamkina PA, Panchenko PI. Clinical aspects of laser surgery for chronic laryngeal diseases. *Head and Neck*. 2022;10(4):30-40 (in Russian)]. DOI:10.25792/HN.2022.10.4.30-40

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.09.2023