

# CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №3, 2024

VOL. 26, No. 3, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

## OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

Комплексная терапия воспалительных заболеваний глотки



Немедикаментозные методы воздействия на глоточную миндалину в комплексной терапии хронического аденоидита



Алгоритм диагностики и лечения ОРВИ



Витаминно-минеральные комплексы в помощь взрослым пациентам, часто болеющим острыми респираторными вирусными инфекциями



Клинический случай пациентки с субтотальной оссификацией улитки



Клинический случай gusher-синдрома в хирургии врожденной изолированной аномалии развития среднего уха



Многоликий эрдостеин: факты на стол



Нейтрофильная астма: текущие перспективы



Ассоциация генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к торпидно-текущему туберкулезу легких



# CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 26, №3, 2024

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

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

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

## Главный редактор журнала:

**Фомин Виктор Викторович,**

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

## Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №3

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

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

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

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

Все права защищены. 2024 г.

## ИЗДАТЕЛЬ:

**ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»**

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

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

## Коммерческий отдел

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

Алина Антонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocctor.ru](mailto:a.antonova@omnidocctor.ru)

Юлия Агафонова  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 325)  
[j.agafonova@omnidocctor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocctor.ru)

## Работа с подписчиками:

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

## РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

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

## Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

## Научный редактор:

Юлия Астраханцева

## Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

## Типография:

ООО «Радугапринт»  
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM  
MEDICUM

OmniDoctor.ru

# CONSILIUM MEDICUM

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

VOL. 26, NO. 3, 2024

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

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

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

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

## Editor-in-Chief:

### Victor V. Fomin,

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

## Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 3

### 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 №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 22 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

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

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

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

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

All rights reserved. 2024.

## PUBLISHER:

### CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

## Sales Department

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

Alina Antonova

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

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

Yuliya Agafonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 325)

[j.agafonova@omnidocctor.ru](mailto:j.agafonova@omnidocctor.ru)

## Subscription:

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

## EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

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

## Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

## Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

## 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)  
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ**

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

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ**

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

**ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ**

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

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

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

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ**

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

**ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ**

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

**КАРДИОЛОГИЯ**

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

**ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА**

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

**НЕВРОЛОГИЯ**

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

**НЕФРОЛОГИЯ**

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

**ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ**

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)  
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)  
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)  
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)  
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

**ПЕДИАТРИЯ**

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

**ПУЛЬМОНОЛОГИЯ**

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

**РЕВМАТОЛОГИЯ**

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

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ**

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

**УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ**

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

**ФТИЗИАТРИЯ**

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

**ХИРУРГИЯ**

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)  
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)  
Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)  
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)  
 Asföld I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)  
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

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

**DERMATOVENEROLOGY**

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

**INTENSIVE THERAPY**

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

**INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY**

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

**CARDIOLOGY**

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

**DIAGNOSTIC RADIOLOGY**

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

**NEUROLOGY**

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Leonid B. 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. Ognernubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)  
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

**PEDIATRICS**

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

**PULMONOLOGY**

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

**RHEUMATOLOGY**

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

**ENDOVASCULAR SURGERY**

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

**UROLOGY AND ANDROLOGY**

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

**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)  
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)  
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ENDOCRINOLOGY**

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

# Содержание

ОБЗОР

## **Применение комбинированных препаратов как подход комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки**

С.Я. Косяков, Е.В. Пчеленок, Х.С. Усманова

147

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## **Немедикаментозные методы воздействия на глоточную миндалину в комплексной терапии хронического аденоидита**

А.В. Солодовник, Н.В. Корнова, А.С. Биджиев, Ю.И. Рябенко, А.М. Кормазов, Е.О. Киселева, С.В. Клепиков

153

ОБЗОР

## **Острые респираторные вирусные инфекции: направления диагностики и рациональной терапии (как избежать ошибок?)**

А.А. Зайцев, А.М. Макаревич

159

ОБЗОР

## **Витаминно-минеральные комплексы в помощь взрослым пациентам, часто болеющим острыми респираторными вирусными инфекциями**

Д.И. Трухан, Н.В. Багишева

164

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## **Клинический случай пациентки с субтотальной оксификацией улитки: результаты кохлеарной имплантации с применением нейровизуализационных методов контроля динамики**

В.В. Дворянчиков, В.Е. Кузовков, Д.С. Клячко, А.С. Лиленко, С.Б. Сугарова, В.А. Танасчишина, Д.Д. Каляпин, П.Р. Харитоновна

172

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

## **Клинический случай gusher-синдрома в хирургии врожденной изолированной аномалии развития среднего уха**

С.В. Астащенко, И.А. Аникин, С.Н. Ильин, О.И. Гончаров, Д.Д. Каляпин, И.М. Дьяков, А.А. Валькова

177

ОБЗОР

## **Многоликий эрдостеин: факты на стол**

С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, М.А. Карнаушкина

182

ОБЗОР

## **Нейтрофильная астма: текущие перспективы**

В.В. Гайнитдинова, З.М. Мержоева, А.А. Александрова

187

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## **Ассоциация генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к торпидно-текущему туберкулезу легких**

М.А. Алыменко, Р.Ш. Валиев, Н.Р. Валиев, Н.П. Балобанова, А.В. Батищев, И.Н. Трагира, В.А. Липатов, А.В. Полоников, В.М. Коломиец, С.Н. Волкова, Г.С. Маль, В.А. Рагулина

193

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## **Использование аддитивных технологий с целью повышения приверженности лечению, увеличения эффективности химиотерапии и коррекции показателей тревоги и депрессии среди больных деструктивным туберкулезом легких**

А.Г. Наумов, А.С. Шпрыков, М.А. Долгова, Н.В. Фомина 

199

# Contents

REVIEW

**The use of combined drugs as a component of complex therapy of inflammatory diseases of the pharynx**

Sergey Ya. Kosyakov, Ekaterina V. Pchelenok, Khava S. Usmanova

147

ORIGINAL ARTICLE

**Non-drug methods of influencing the pharyngeal tonsil in the complex therapy of chronic adenoiditis**

Anna V. Solodovnik, Natalia V. Kornova, Ali S. Bidzhiev, Yuliya I. Ryabenko, Arsen M. Korkmazov, Ekaterina O. Kiseleva, Semyon V. Klepikov

153

REVIEW

**Acute respiratory viral infections: directions for diagnosis and rational therapy (how to avoid mistakes?)**

Andrey A. Zaitsev, Andrei M. Makarevich

159

REVIEW

**Vitamin-mineral complexes to help adult patients frequently suffering with acute respiratory viral infections**

Dmitry I. Trukhan, Natalya V. Bagisheva

164

CASE REPORT

**A clinical case of a patient with subtotal ossification of the cochlea: results of cochlear implantation using neuroimaging methods to control dynamics**

Vladimir V. Dvorianchikov, Vladislav E. Kuzovkov, Dmitrii S. Kliachko, Andrei S. Lilenko, Serafima B. Sugarova, Viktoriia A. Tanaschishina, Denis D. Kalyapin, Polina R. Kharitonova

172

CASE REPORT

**Clinical case of gusher-syndrome in surgery of a congenital isolated malformation of the middle ear**

Svetlana V. Astashchenko, Igor A. Anikin, Sergei N. Ilyin, Oleg I. Goncharov, Denis D. Kaliapin, Ilya M. Dyakov, Anastasiya A. Valkova

177

REVIEW

**The multifaceted erdosteine: facts on the desk**

Sergey L. Babak, Marina V. Gorbunova, Mariia A. Karnaukhina

182

REVIEW

**Neutrophilic asthma: current prospects**

Viliya V. Gaynitdinova, Zamira M. Merzhoeva, Alena A. Aleksandrova

187

ORIGINAL ARTICLE

**Association of genotypes of biotransformation enzymes with susceptibility to chronic pulmonary tuberculosis**

Maxim A. Alymenko, Ravil Sh. Valiev, Nail R. Valiev, Nataliy P. Balobanova, Alexander V. Batishchev, Irina N. Tragira, Viacheslav A. Lipatov, Alexey V. Polonikov, Vladislav M. Kolomiets, Svetlana N. Volkova, Galina S. Mal, Vera A. Ragulina

193

ORIGINAL ARTICLE

**The use of additive technologies to increase adherence to treatment, increase the efficiency of chemotherapy and correction of indicators of anxiety and depression among patients with destructive pulmonary tuberculosis**

Alexey G. Naumov, Alexander S. Shprykov, Marina A. Dolgova, Natalia V. Fomina 

199





# Применение комбинированных препаратов как подход комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки

С.Я. Косяков, Е.В. Пчеленок<sup>✉</sup>, Х.С. Усманова

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

## Аннотация

Возникновение различных патологий со стороны лор-органов все еще остается одной из актуальных проблем во всемирном здравоохранении. Частое проявление нежелательных патологий приводит к необходимости изменять методики лечения, а порой и привносить новое в медицинскую помощь, оказываемую больным. Исследователи Центра медицинской статистики ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», проведя подробный анализ деятельности оториноларингологических отделений в медицинских организациях по городу Москве, выяснили, что в 2022 г. число всех обращений к врачам-оториноларингологам превысило 4,5 млн, из которых в 45,7% случаев обращались дети, а в 54,2% – лица старше 18 лет. Профилактическое обращение пациентов к врачам за 2018–2022 гг. увеличилось с 29,3 до 37,8%. Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки относятся к числу наиболее распространенных заболеваний лор-органов. Именно поэтому предлагают новые варианты лекарственной терапии, которые будут наиболее эффективными. Одним из таких вариантов терапии является комплексный препарат Лоротрицин®-Алиум, показавший свою эффективность и благоприятный профиль безопасности в лечении заболеваний лор-органов. В обзорной статье на основании нашего опыта и данных литературы разбираем проблему лечения пациентов с болью в горле при остром тонзиллофарингите, ларингите, гингивите, стоматите.

**Ключевые слова:** патология глотки, стоматит, тонзиллит, фарингит, гингивит, комбинированные препараты, тиротрицин, бензокаин, бензалкония хлорид

**Для цитирования:** Косяков С.Я., Пчеленок Е.В., Усманова Х.С. Применение комбинированных препаратов как подход комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):147–152. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202664

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## The use of combined drugs as a component of complex therapy of inflammatory diseases of the pharynx: A review

Sergey Ya. Kosyakov, Ekaterina V. Pchelenok<sup>✉</sup>, Khava S. Usmanova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

Unfortunately, the occurrence of various pathologies in the ENT organs still remains one of the pressing problems in global healthcare. The frequent manifestation of unwanted pathologies forces us to change methods, and sometimes to introduce something new into the medical care provided to patients. Researchers from the Center for Medical Statistics of the Scientific Research Institute of Medical Sciences and Medical Research, Moscow Health Department, having conducted a detailed analysis of the activities of otorhinolaryngological departments in medical organizations in the city of Moscow, found that in 2022 the number of all visits to otorhinolaryngologists exceeded 4.5 million, of which 45.7% were children, and 54.2% were committed by persons over 18 years of age. Preventive visits of patients to doctors for 2018–2022 increased from 29.3 to 37.8%. Infectious and inflammatory diseases of the oral cavity and pharynx are among the most common diseases of the ENT organs. Given the proliferation, development of technology and possible tensions, they still remain a pressing issue. That is why various new options for drug therapy are being proposed that would be most effective, and one of these new drugs is Lorothricin, a combination drug that has shown itself to be the best in a number of studies and clinical cases. In a review article, based on our experience and literature data. We present the problem of treating patients with sore throat due to acute pharyngitis, tonsillitis and gingivitis.

**Keywords:** pharynx pathology, stomatitis, tonsillitis, pharyngitis, gingivitis, combination drugs, tyrothricin, benzocaine, benzalkonium chloride

**For citation:** Kosyakov SYa, Pchelenok EV, Usmanova KhS. The use of combined drugs as a component of complex therapy of inflammatory diseases of the pharynx: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):147–152. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202664

## Введение

Около 10–30% людей ежегодно обращаются за медицинской помощью из-за боли в горле, нередко сильной, затрудняющей процесс глотания. Боль в горле может быть как следствием действия неинфекционных агентов (приема горячей пищи, перенапряжения голосового аппарата и т.д.),

так и проявлением инфекции, поражающей слизистую оболочку верхних дыхательных путей. При повреждении слизистой оболочки ротоглотки и небных миндалин облегчается инвазия инфекционных патогенов в ткани, что приводит к воспалению с экссудацией и отеком и проявляется болью при глотании, гиперемией ротоглотки и по-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Пчеленок Екатерина Витальевна** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: epchelenok@yandex.ru

**Косяков Сергей Яковлевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: Serkosykov@yandex.ru

**Усманова Хава Сайдхусейновна** – клин. ординатор каф. оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: usmanova7494@mail.ru

<sup>✉</sup>**Ekaterina V. Pchelenok** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: epchelenok@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1021-5403

**Sergey Ya. Kosyakov** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: Serkosykov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7242-2593

**Khava S. Usmanova** – Clinical Resident, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: usmanova7494@mail.ru; ORCID: 0009-0000-4832-5881

вышением температуры. Поэтому целесообразно отдавать предпочтение препарату, не только устраняющему клинические симптомы инфекции, такие как боль и гиперемия, но и действующему этиотропно (непосредственно на патогенный агент, вызвавший инфекцию) и патогенетически, т.е. купируя воспалительный процесс и, как следствие, облегчая основные симптомы заболевания [1].

### Этиология и патофизиология воспалительных заболеваний ротовой полости и глотки

Основными жалобами, с которыми обращаются больные фарингитом и тонзиллитом, являются першение, дискомфорт в горле, боль, усиливающаяся при глотании, и лихорадка. Острый фарингит примерно в 50–80% случаев имеет вирусную этиологию (преимущественно риновирус, вирус гриппа, аденовирус, коронавирус и вирус парагриппа). Вирусными патогенами, вызывающими воспалительные заболевания глотки, могут выступать энтеровирусы (вирус Коксаки), вирус герпеса, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирусы [2].

В более тяжелых случаях, как правило, наблюдается присоединение бактериальной флоры вторично к вирусной инфекции, однако лишь 15% случаев фарингита обусловлено бактериальной инфекцией.

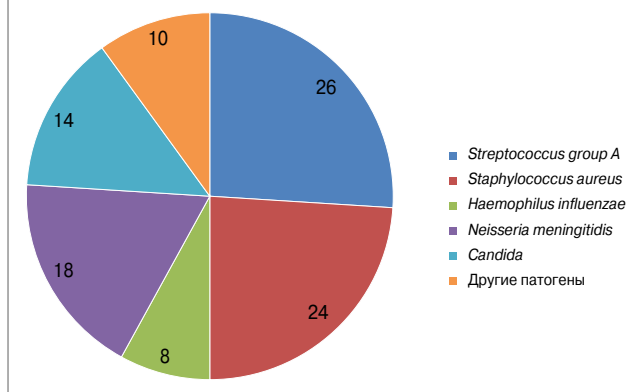
Важным фактором в возникновении воспалительных заболеваний глотки является ее первоначальная обсемененность условно-патогенной микрофлорой: грамположительными, грамотрицательными, анаэробными микроорганизмами, включая их симбиотические отношения в составе биопленок, и грибами.

К облигатным (патогенным) микроорганизмам, обнаруживаемым на стенках глотки и небных миндалин, относятся золотистый стафилококк, гемолитические стрептококки, пневмококки, грамотрицательные бактерии кишечной группы. При этом в лакунах небных миндалин транзиторной считается большей частью именно кокковая микрофлора; рис. 1 [3].

Наиболее распространенным бактериальным агентом, вызывающим тонзиллофарингит, является  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), который вызывает от 5 до 36% случаев острого воспаления глотки [4]. Кроме того, в патогенезе острых воспалительных заболеваний глотки участвуют такие бактериальные агенты, как стрептококки группы В и С, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Candida*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*.

С помощью современных высокоинформативных методик, а также с учетом эпидемиологических данных установлено, что у детей младше 3 лет острый тонзиллит в подавляющем большинстве случаев имеет вирусную этиологию. Бактериальный тонзиллит у детей до 2 лет встречается лишь в 3% случаев, у детей старше 12 лет доля стрептококкового тонзиллита составляет 48%. В подростковом возрасте у 2/3 заболевших детей поражение небных миндалин имеет вирусную природу (аденовирус, вирус Коксаки, респираторный синцитиальный вирус, вирус Эпштейна–Барр) и лишь в 25–30% – бактериальную, обусловленную преимущественно (90–95%) БГСА [5]. Среди вирусных поражений небных миндалин преобладающими в равных долях являются аденовирусные инфекции и инфекции, обусловленные вирусом Эпштейна–Барр [6]. Заболеваемость хроническим тонзиллитом увеличивается с возрастом и в 18–20 лет составляет до 30%, хотя наибольший вклад вносит группа часто болеющих детей, в которой данное заболевание составляет 43% [7]. Зная точки приложения бактериального агента в организме, можно планировать дальнейшую тактику выбора препарата. Например, стрептококк содержит так называемый белок М и С5а-пептидазу, ингибирующие фагоцитарные реакции. Кроме того, данный тип бактерий защищен капсулой из

Рис. 1. Примерный дисбиоз полости ротоглотки у пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией, %.



гиалуроновой кислоты, которая соответствует соединительной ткани хозяина и предотвращает типичный иммунный ответ.

Некоторые бактерии вырабатывают экзотоксины, которые могут усилить локальное повреждение тканей или вызвать серьезные системные проявления [5]. Таким образом, совокупность факторов вирулентности бактериальных агентов диктует необходимость добавления в схему терапии антибиотика.

В свою очередь, при вирусном поражении вирусы получают доступ к клеткам слизистой оболочки глотки и реплицируются в этих клетках, приводя к выработке медиаторов воспаления, которые раздражают нервные окончания, находящиеся в стенке, что приводит к возникновению боли.

Острый ларингит характеризуется воспалением гортани и опасен осложнением в виде развития ее острого стеноза. Как правило, пациенты обращаются к врачу из-за першения в горле, грубого «лающего» кашля, одышки и лихорадки. Наиболее часто причинно-значимыми возбудителями острого обструктивного ларингита являются респираторные вирусы, причем до 80% случаев крупа обусловлено вирусом парагриппа.

Кроме того, боль в глотке может быть частью симптомокомплекса других серьезных заболеваний, включая паратонзиллярный абсцесс, эпиглоттит, болезнь Кавасаки и др.

Необходимо отметить, что заболевания полости рта также могут служить причиной обращения пациентов к врачу, как к оториноларингологу, так и к терапевту, что диктует необходимость знаний этиологии и проявлений данных патологий.

Боль в глотке может быть следствием воспаления и язв полости рта при **стоматите**, которые могут быть легкими и локализованными или тяжелыми и распространенными. Стоматит может проявляться отеком и покраснением слизистой оболочки полости рта или отдельными болезненными язвами, он может быть вызван местной инфекцией, физическими или химическими раздражителями, аллергической реакцией или быть следствием системных заболеваний [8]. В клинической практике часто встречается рецидивирующий афтозный стоматит (РАС, рецидивирующие афтозные язвы), имеющий аутоиммунную природу с нарушением клеточного и гуморального иммунитета. Причиной могут быть и вирусные инфекции, например вирус простого герпеса, другие инфекционные агенты (грибы и бактерии), травмы, табак, а также раздражающие продукты или химические вещества, химиотерапия и лучевая терапия [9].

К той же категории относится воспалительное заболевание десневой ткани, известное как **гингивит**, обусловленное неблагоприятным воздействием местных и общих факторов, нередко их сочетанием, чаще всего вызываемое бактериальной инфекцией вследствие неудовлетвори-

тельной гигиены полости рта. К микроорганизмам, более тесно связанным с этиологией гингивита, относятся виды *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella*, *Treponema*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga* и *Eikenella* [10]. Изменение матрикса соединительной ткани, расположенной рядом с сосудами, приводит к скоплению фибрина в этой области. Происходит разрушение коллагена, вызванное коллагеназой и другими ферментами, секретируемыми нейтрофилами. На этой стадии около 5–10% соединительной ткани занято воспалительным инфильтратом [11]. Преобладающими воспалительными клетками являются лимфоциты, которые составляют 75% общего количества, а также макрофаги. Воспалительные изменения и бактериальная инфекция начинают поражать поддерживающие ткани зубов и окружающие структуры, такие как десна, периодонтальная связка и альвеолярная кость, что приводит к их разрушению и в конечном итоге – к потере зубов [12].

## Лечение

Формирование правильной лекарственной политики с оптимизацией применения антибактериальных средств остается главной задачей клиницистов в лечении воспалительных заболеваний глотки и полости рта.

По рекомендациям Американского общества инфекционных болезней, бактериальное воспаление можно подозревать при персистенции клинических признаков более 10 дней, усилении симптомов первично вирусной инфекции на 3-и сутки или после кратковременного улучшения, при новом пике симптомов. Однако необходимо понимать, что четкого временного разграничения вирусной и бактериальной фазы не существует [13].

Как мы уже упоминали, самым частым бактериальным возбудителем патологических процессов в глотке является БГСА, выявление которого диктует необходимость не только купирования воспаления и облегчения основных симптомов заболевания, но и немедленного назначения рациональной антибиотикотерапии (в настоящее время БГСА сохранил чувствительность ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам), а также применения местных комбинированных препаратов.

При вирусных и нестрептококковых заболеваниях глотки на первый план выходит назначение местной терапии, главными целями которой являются купирование воспалительных явлений в глотке, уменьшение выраженности болевого синдрома и предотвращение распространения воспалительного процесса по дыхательным путям. Системная антибактериальная терапия (АБТ) неэффективна в отношении вирусных тонзиллофарингитов и не предотвращает бактериальную суперинфекцию.

Таким образом, при лечении заболеваний глотки и ротовой полости необходимо решить следующие задачи: воздействовать на этиологический фактор, купировать воспаление и болевой синдром у пациента, улучшить самочувствие и предупредить развитие осложнений, а также рецидивирования и хронизации заболевания.

Следует провести разностороннюю оценку возможных вариантов терапии. Необходимо выбрать форму лекарственного препарата для топической терапии. Например, применение спрея позволяет быстро доставить действующее вещество к очагу воспаления, но преимущественно в область задней стенки глотки, тогда как применяя таблетки для рассасывания, можно добиться высокой концентрации действующего вещества с большим периодом экспозиции и в ротовой полости, и в ротоглотке.

В настоящее время внимание фармакологов привлекают комплексные препараты местного действия для достижения большего эффекта от терапии, решения части вопросов безопасности препаратов системного применения, удобства пациента, а также повышения приверженности

к лечению, чему уступает назначение одновременно нескольких монопрепаратов. Активное влияние таких препаратов на отдельные звенья патологического процесса и минимальное количество нежелательных проявлений позволяют определять их группой выбора, учитывая их соответствие наиболее важным требованиям к фармакологическим препаратам – сохранение максимальной эффективности в сочетании с безопасностью, доступностью и легкостью в применении. Кроме того, подбор фармакологических средств должен проводиться среди препаратов, которые будут соответствовать требованиям адекватной эмпирической терапии вне зависимости от возбудителя (будь то бактериальная, вирусная или грибковая инфекция). Данный пункт особенно важен с точки зрения оказания амбулаторной медицинской помощи, так как в условиях первичного приема в большинстве случаев не представляется возможным точно идентифицировать возбудителя, и лечение проводится эмпирически [14]. Наличие противомикробного компонента в составе местных комбинированных препаратов становится эффективным решением данной проблемы.

Следует особенно выделить общее состояние организма, принимая во внимание заболевания остальных органов и систем, врожденные дефекты (дисморфии) полости рта, носа и глотки, аллергии. Все это подводит нас к тому, что вопрос лечения заболеваний ротоглотки должен решаться с учетом возможности применения местных форм препаратов, сочетания с уже применяемыми лекарственными препаратами по поводу сопутствующих заболеваний, аллергоанамнеза и т.д. Так, например, АБТ важно проводить с учетом типа воспаления, обусловленного имеющейся в слоях слизистой оболочки патогенной, условно-патогенной в больших концентрациях микрофлоры, вирулентность которой поддерживается нарушенной трофикой и снижением местного клеточного и гуморального иммунитета. Исходя из этого, этиотропное лечение должно быть направлено на устранение патогенной, а также избыточного содержания условно-патогенной микрофлоры с помощью соответствующих бактерицидных/бактериостатических средств [15].

Важно учитывать, что активный компонент лекарственного средства должен легко доставляться в очаг воспаления, быстро там накапливаться до максимальных значений и не выходить за пределы локализации инфекции. Предпочтение должно отдаваться препаратам местного, топического действия, которые реализуют терапевтический эффект, минуя системный кровоток, и минимизируют тем самым риск возникновения системных нежелательных реакций при высокой эффективности в патологическом очаге [16].

Одним из таких высокопотенциальных препаратов является комбинированный препарат Лоротрицин®-Алиум, который благодаря наличию в составе антибактериального, антисептического и местноанестезирующего компонентов соответствует всем требованиям комплексной терапии, в чем превосходит, например, местные нестероидные противовоспалительные препараты, часто применяемые пациентами (Септолете®, Стрепсилс®, Стрепсилс® Интенсив и др.). Лоротрицин®-Алиум содержит в своем составе бензалкония хлорид – 1,0 мг, бензокаин – 1,5 мг, тиротрицин – 0,5 мг.

**Тиротрицин** является местным антибиотиком широкого спектра действия, не влияющим на кишечную микрофлору. Бензалкония хлорид – антисептик, который практически не абсорбируется и не оказывает резорбтивного действия, выводится почками. Бензокаин – местный анестетик, купирующий боль при глотании, которая сопровождается инфекционно-воспалительными процессами полости рта и глотки и является чаще всего основным сигналом для пациента обратиться к врачу или начать лечение самостоятельно.

Тиротрицин, получаемый из бактерий рода *Bacillus brevis*, содержит до 70–80% тироцидина (щелочного циклического декапептида) и 20–30% грамицидина (нейтрального линейного пента-декапептида). За счет активности в отношении широкого спектра грамположительных микроорганизмов и спирохет полости рта он зарекомендовал себя как эффективное и безопасное средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и предотвращения осложнений.

Тироцидин обладает высокой проникающей способностью в слизистую оболочку при контакте с ней, проявляя два механизма действия: подавление синтеза белка в рибосомах и нарушение действия осмотических процессов в мембране микробной клетки. Благодаря амфифильному характеру основных и циклических тироцидинов, состоящих из гидрофобных и гидрофильных частей, их легко включить в бактериальные мембраны, что повлечет утечку азот- и фосфорсодержащих веществ из мембраны бактериальной клетки, вызывая бактерицидное действие. Это действие не зависит от роста бактерий [16].

Таким образом, патогенные микроорганизмы должны изменить свой мембранный состав и организацию для достижения устойчивости, а это очень трудоемкий процесс, который дополнительно осложняется бактериостатическим действием тиротрицина, не позволяющим бактериям быстро адаптироваться и защищаться.

Что касается противовирусного действия тиротрицина, то эксперименты с суспензией в лабораторных условиях показали вирусостатическую активность вещества относительно вируса парагриппа [17].

**Бензалкония хлорид** проявляет бактерицидную активность в отношении стафилококков, стрептококков, клебсиеллы, синегнойной палочки, грибов, а также действует на штаммы бактерий, устойчивых к антибактериальным препаратам и химиотерапевтическим лекарственным средствам.

Благодаря высокой поверхностной активности бензалкония хлорид проникает достаточно глубоко и быстро даже в лакуны миндалин. Бензалкония хлорид относится к группе катионных поверхностно-активных антисептиков, поэтому, встраиваясь в клеточную оболочку, обеспечивает плотную фиксацию на слизистой и более продолжительное действие – до 3 ч, что позволяет достигать более быстрого клинического эффекта по сравнению с полосканием глотки различными антисептиками [13].

Комбинация антибиотика с антисептиком является более предпочтительной в связи с взаимодополняющим действием, усиливающим противовоспалительный эффект и расширяющим антимикробный спектр для достижения результата лечения.

Для решения вопроса купирования болевого синдрома и восстановления способности принимать и глотать пищу необходимо наличие в составе комплексного препарата анестетика. **Бензокаин** (сложный эфир этилового спирта) влияет на проницаемость клеточной мембраны за счет воздействия на натрий-калиевые насосы мембраны, вследствие чего происходит полное блокирование нервных импульсов. Минимальная абсорбция бензокаина является также преимуществом введения именно этого анестетика в состав комплексных препаратов, поскольку он практически нерастворим в воде. Местноанестезирующий эффект при контакте со слизистыми оболочками наступает в среднем уже через 60 с и длится 20 мин.

Эффективность и безопасность препарата с тройной комбинацией, в состав которого входят тиротрицин, бензалкония хлорид и бензокаин, имеет высококачественную доказательную базу. J. Palm и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором принял участие 361 пациент. В группе применения препарата с тройной ком-

бинацией отмечали улучшение симптомов (боли и проявлений различных парестезий в глотке) через 5 мин после приема начальной дозы, которое продолжалось более 2 ч. В группе лечения препаратом через 48 ч доля пациентов с полным исчезновением симптомов составила 11,3%, в группе плацебо – 3,4%, через 72 ч от начала терапии число пациентов увеличилось до 44,6 и 27,2% соответственно. При этом общий профиль безопасности комбинации сопоставим с таковым в группе плацебо [18].

В 2018 г. группа российских специалистов из ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» провела исследование оригинального препарата, содержащего комплекс представленных выше веществ. Полученные данные выявили его способность к созданию максимальных концентраций действующего вещества за оптимальное для больного время с учетом проявления нежелательных реакций и благотворным воздействием на патологию. Сравнимые результаты у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет определили эффективность комплексного подхода к воспалительным заболеваниям ротоглотки. У пациентов происходило значительное уменьшение налета на небных миндалинах, боли в горле, что, в свою очередь, приводило к улучшению самочувствия в меньшие сроки при комбинированной местной и системной АБТ, чем при применении только системной этиотропной терапии [16].

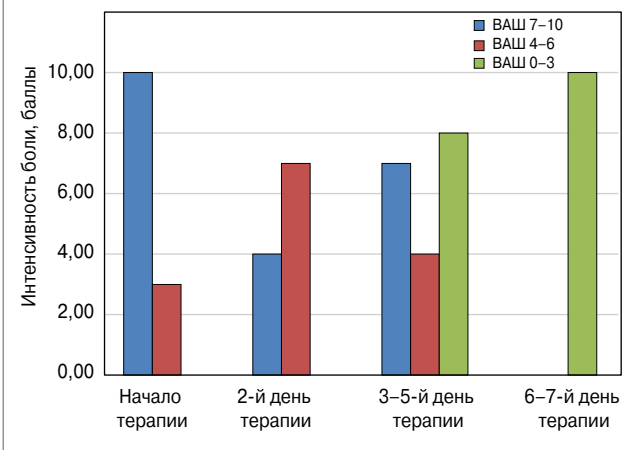
Новый препарат Лоротрицин®-Алиум (ООО «Биннофарм Групп») разработан с применением строгих требований к качеству и эффективности в соответствии со стандартами GMP на основе веществ, имеющих аналогичный состав с препаратом Доритрицин®, а следовательно, является его полным аналогом, что подразумевает сохранение схожести фармакодинамики и влияния на организм. В рамках рандомизированного открытого многоцентрового клинического исследования фазы III в 2020 г. проведено изучение эффективности и безопасности препарата Лоротрицин®-Алиум у 312 пациентов с болью в горле при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, в том числе с фарингитом, в сравнении с плацебо и препаратом Доритрицин®. Прием препаратов и плацебо проводился по 1 таблетке каждые 3 ч 4 раза в день. Во время приема пациентам требовалось медленно рассасывать таблетку. Общая длительность лечения в группах сравнения составляла 7 дней. По результатам исследования подтверждена превосходящая эффективность исследуемого препарата Лоротрицин®-Алиум и стандартного препарата Доритрицин® над плацебо по влиянию на интенсивность боли в горле, а также продемонстрирована большая эффективность в отношении скорости исчезновения боли в горле, размера общего и максимального обезболивающего эффекта, степени уменьшения отека горла и затруднения при глотании. Медиана времени до начала местноанестезирующего действия Лоротрицин®-Алиум составила 5 мин. Анестетический эффект у пациентов из групп активного лечения наступал статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) раньше, чем у пациентов, получавших плацебо. По результатам анализа нежелательных явлений установлена сопоставимость профиля безопасности препаратов Лоротрицин®-Алиум и Доритрицин® с плацебо, что говорит о крайне хорошей переносимости данных лекарственных средств.

## Исследования

Мы провели собственный анализ эффективности применения препарата Лоротрицин®-Алиум у 15 пациентов в возрасте от 20 до 40 лет с острым тонзиллофарингитом и отрицательным тестированием на БГСА.

Лоротрицин®-Алиум (таблетки для рассасывания) пациенты использовали в течение суток 4 раза каждые 3 ч, медленно рассасывая после приема пищи или за 2 ч до ее приема. Курс приема лекарственного средства составил 7 дней.

**Рис. 2. ВАШ: субъективная оценка боли в горле в течение 60 мин после приема препарата (данные 15 пациентов).**



Приведем конкретный клинический случай больного с острым фарингитом, которому проводилось лечение описанным препаратом.

Пациент П., 40 лет, с жалобами на сухость, жжение в горле, общее недомогание, частое покашливание, легкий насморк, чувство кома в горле, боль при глотании, температуру 37,2 °С. Считал себя больным 2 дня до момента обращения за медицинской помощью. По 10-балльной шкале боли оценены как сильные – 7 баллов. При осмотре: форма носа правильная, слизистая оболочка полости носа гиперемирована, отечна, носовая перегородка по средней линии, незначительная отечность нижних носовых раковин, в полости носа и носоглотке прозрачный слизистый секрет. Носовое дыхание затруднено.

При фарингоскопии: гиперемия слизистой оболочки глотки, распространяется на небные миндалины, отмечается покраснение небных дужек, мелкие геморрагические высыпания на дужках, язычок мягкого неба отечен, задняя стенка глотки гиперемирована. При отоскопии патологии не выявлено. Оценка по шкале критериев Centor – 2 балла, по результатам стрептатеста БГСА не выявлен.

Пациенту назначили лечение комплексным препаратом Лоротрицин®-Алиум, санацию полости носа солевым раствором. В течение 5 мин после приема первичной дозы пациент отметил уменьшение чувства дискомфорта в горле, возобновившееся через пару часов. Пациент принимал таблетированный препарат 4 раза в день с интервалом 3 ч. В результате регулярного приема препарата к концу 3-го дня терапии отмечены значительное улучшение самочувствия и полное купирование болевого синдрома.

Эффективность препарата в группе наблюдения оценивали по 10-балльной визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ), заполняемой пациентами ежедневно, а также при осмотре на 5-й день лечения. ВАШ представляла собой отрезок длиной 10 см. Его начало соответствовало отсутствию болевого ощущения – «боли нет», а конечная точка отражала мучительную нестерпимую боль – «невыносимая боль». Пациенту предлагалось сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой, описывающей боль, измеряли в сантиметрах и округляли до целого (рис. 2).

Результаты исследования выявили, что в 95% случаев эффективность лекарственного препарата Лоротрицин®-Алиум оценивалась в 10 баллов с учетом хорошей переносимости препарата. Улучшение самочувствия и снижение боли в горле при глотании наступали в течение 4–7 мин после приема препарата, улучшение самочувствия и исчезновение симптомов наблюдались на 3-й день терапии.

## Заключение

По итогам анализа представленных данных и проведенного нами открытого клинического исследования можно сделать вывод, что применение препарата Лоротрицин®-Алиум в терапии пациентов с острым воспалением полости рта и глотки оказывает выраженный клинический эффект уже на 3-й день лечения: у пациентов уменьшаются боль в горле и воспалительные изменения слизистой оболочки. Благодаря комплексному составу появляется возможность использования препарата Лоротрицин®-Алиум в качестве монопрепарата, что, в свою очередь, позволяет уменьшить применение дополнительных лекарственных средств и повышает качество жизни пациентов с первых дней от начала лечения. Данная комбинация обладает высоким профилем безопасности. Побочных явлений при применении препарата, в связи с которыми вынужденно отменялось лечение, не выявлено. Переносимость препарата Лоротрицин®-Алиум оценена пациентами как очень хорошая.

Результаты исследований и клинический опыт эффективного и безопасного применения препарата Лоротрицин®-Алиум позволяют рекомендовать данное лекарственное средство как предпочтительное для широкого применения в лечении больных с инфекционно-воспалительными процессами полости рта и глотки.

**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.

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

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

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

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

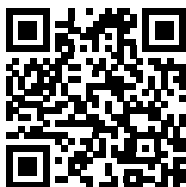
## Литература/References

- Gwaltney JM. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York. 1995.
- Антипенко В.В., Блоцкий А.А. Эпидемиология хронического неспецифического тонзиллита. Сб.: Наука и практика в оториноларингологии. Материалы первой конференции оториноларингологов ДФО с международным участием. Хабаровск. 2007. С. 89-91 [Antipenko VV, Blotskii AA. Epidemiologiya khronicheskogo nespecificeskogo tonsillita. Sb.: Nauka i praktika v otorinolaringologii. Materialy pervoi konferentsii otorinolaringologov DFO s mezhduнародnym uchastiem. Khabarovsk. 2007. S. 89-91 (in Russian)].
- Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях лор-органов. В кн.: Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000. [Gofman VR, Smirnov VS. Sostoianie immunnnoi sistemy pri ostrыkh i khronicheskikh zabolevaniakh lor-organov. V kn.: Immunodefitsitnye sostoiania. St. Petersburg: Foliant, 2000. (in Russian)].

4. Гострый А.В., Симонова А.В., Михайлова Н.А., и др. Хронический фарингит: этиология, патогенез, лечение. Новые подходы к оценке этиопатогенеза. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):32-43 [Gostroy AV, Simonova AV, Mikhailova NA, et al. Chronic pharyngitis: etiology, pathogenesis, treatment. New approaches to the estimation of etiopathogenesis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):32-43 (in Russian)]. DOI:10.20514/2226-6704-2019-9-1-32-43
5. Борисова О.Ю., Алешкин В.А., Пименова А.С., и др. Микробный состав микрофлоры ротоглотки у больных с тонзиллярной патологией. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5(3):225-32 [Borisova OYu, Aleshkin VA, Pimenova AS, et al. Microbial landscape of microflora of a pharynx at patients with tonsillitis pathology. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2015;5(3):225-32 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-2015-3-225-232
6. Гаджимирзаев Г.А. О некоторых дискуссионных вопросах по проблеме хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2009;6(43):140-3 [Gadzhimirzaev GA, O nekotorykh diskussionnykh voprosakh po probleme khronicheskogo tonsillita. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2009;6:140-3 (in Russian)].
7. Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации. 2021 Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1). Ссылка активна на февраль 2024 [Khronicheskii tonsillit. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1). Accessed: February 2024 (in Russian)].
8. Малышев М.Е., Иорданишвили А.К., Мушегян П.А., Хабирова Т.Г. Состояние секреторного иммунитета полости рта у больных с candida-ассоциированным протезным стоматитом. *Медицинская иммунология*. 2021;23(3):577-84 [Malyshev ME, Iordanishvili AK, Mushegyan PA, Khabirova TG. Secretory immune status of oral cavity in the patients with candida-associated denture stomatitis. *Medical Immunology*. 2021;23(3):577-84 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-SIS-2230
9. Бондарева Г.П., Антонова Н.А., Чумаков П.Л. Иммуноморфологические особенности хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):12-6 [Bondareva GP, Antonova NA, Chumakov PL. Immunomorphological features of chronic tonsillitis. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2013;78(3):12-6 (in Russian)].
10. Винник А.В. Роль микроорганизмов в развитии хронического гингивита. *Астраханский медицинский журнал*. 2022;17(4):8-15 [Vinnik AV. The role of microorganisms in the development of chronic gingivitis. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(4):8-15 (in Russian)]. DOI:10.48612/agmu/2022.17.4.8.15
11. Gursoy UK, Könönen E. Understanding the roles of gingival beta-defensins. *J Oral Microbiol*. 2012;4(1). DOI:10.3402/jom.v4i0.15127
12. Войнов В.А. Атлас по патофизиологии: Учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2007 [Voinov VA. Atlas po patofiziologii: Uchebnoe posobie. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2007 (in Russian)].
13. Пайганова Н.Э., Ястремский А.П. Перспективы применения антимикробных пептидов в оториноларингологии в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(3):104-9 [Payganova NE, Yastremsky AP. Prospects of antimicrobial peptides application in otorhinolaryngology in conditions of increasing antibiotic resistance. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2021;86(3):104-9 (in Russian)].
14. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Парафарингит, тонзиллогенный сепсис: особенности патогенеза, клиническая картина и современные представления о лечении. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):29-34 [Svistushkin VM, Mustafaev DM. Parapharyngitis, tonsillogenic sepsis: peculiarities of pathogenesis, clinical picture, and modern approaches to the treatment. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2013;78(3):29-34 (in Russian)].
15. Barnett ML, Linder JA. Antibiotic prescribing to adults with sore throat in the United States. *JAMA Intern Med*. 2014;174(1):138-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2013.11673
16. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В., Золотова А.В. Комплексная топическая терапия пациентов с инфекционно-воспалительной патологией глотки. *Медицинский Совет*. 2020;(6):44-9 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Merkusheva AV, Zolotova AV. Complex topical treatment of patients with infectious and inflammatory pharyngeal pathology. *Medical Council*. 2020;(6):44-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-6-44-49
17. Арифов С.С., Иногамов А.А. Оценка адаптационных реакций организма у больных хроническим тонзиллитом. Материалы XVII съезда оториноларингологов России: Сб. тезисов. Нижний Новгород. 2006. С. 157-8 [Arifov SS, Inogamov AA. Otsenka adaptatsionnykh reakttsii organizma u bol'nykh khronicheskim tonsillitom. Materialy XVII s'ezda otorinolaringologov Rossii: Sb. tezisov. Nizhnii Novgorod. 2006. S. 157-8 (in Russian)].
18. Palm J, Fuchs K, Stammer H, et al.; DoriPha investigators. Efficacy and safety of a triple active sore throat lozenge in the treatment of patients with acute pharyngitis: Results of a multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, parallel-group trial (DoriPha). *Int J Clin Pract*. 2018;72(12):e13272. DOI:10.1111/ijcp.13272

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Немедикаментозные методы воздействия на глоточную миндалину в комплексной терапии хронического аденоидита

А.В. Солодовник<sup>1</sup>, Н.В. Корнова<sup>✉1</sup>, А.С. Биджиев<sup>2</sup>, Ю.И. Рябенко<sup>1</sup>, А.М. Коркмазов<sup>1</sup>, Е.О. Киселева<sup>1</sup>, С.В. Клепиков<sup>3</sup>

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

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

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

## Аннотация

**Цель.** Сопоставить характер динамики клинического течения хронического аденоидита у детей и оценить изменения уровней в тканях глоточной миндалины (ГМ) продуктов окислительной модификации белков под воздействием физических методов.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 84 пациента с клинической картиной хронического воспаления ГМ и гипертрофией аденоидных вегетаций 3-й степени, которые были направлены на оперативное лечение в плановом порядке. Все больные относились к возрастной группе от 3 до 15 лет. Использован метод конвертов, пациенты рандомизированы на 3 группы. В 1-ю группу (n=32) отнесены дети, не получавшие в предоперационный период воздействия физическими методами; участникам 2-й группы (n=27) проведена низкочастотная ультразвуковая (НУЗ) терапия в сочетании с фотохромотерапией (ФХТ) красного спектра в предоперационный период, 3-й группы (n=25) – монотерапия НУЗ-кавитацией до проведения оперативного вмешательства. Статистические данные получены с использованием пакета программ SPSS Statistics 19.0. Непараметрический критерий Краскела–Уоллиса применен для выявления различий между независимыми группами, для попарного сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни.

**Результаты.** Анализ полученных результатов показал, что выраженность изучаемых признаков в исследуемых группах сопоставима между собой в 1-й день, т.е. до начала лечения. Результаты эндоскопического исследования оценены от 0 до 3 баллов. выраженность назальной обструкции и затрудненного носового дыхания в 1-й группе (контрольной) в 1-й день составила 7,7 балла, во 2-й группе – 7,4 балла, в 3-й группе – 7,5 балла. Пациентам провели переднюю и заднюю риноскопию. Наилучший результат получен в группе с использованием НУЗ-кавитации в сочетании с ФХТ. Отмечено значительное уменьшение в размерах ГМ и отсутствие на поверхности аденоидных вегетаций отделяемого, что отражает высокую клиническую эффективность данного метода воздействия.

**Заключение.** Использование в лечении хронического аденоидита у детей НУЗ-кавитации в сочетании с ФХТ приводит к улучшению носового дыхания, уменьшается количество отделяемого в полости носа.

**Ключевые слова:** гипертрофия аденоидов, хронический аденоидит, низкочастотная ультразвуковая кавитация, фотохромотерапия, окислительная модификация белков

**Для цитирования:** Солодовник А.В., Корнова Н.В., Биджиев А.С., Рябенко Ю.И., Коркмазов А.М., Киселева Е.О., Клепиков С.В. Немедикаментозные методы воздействия на глоточную миндалину в комплексной терапии хронического аденоидита. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):153–158. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202510

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Актуальность изучения вопросов реабилитации детей с хроническим аденоидитом (ХА) и гипертрофией глоточной миндалины (ГМ) связана с высокой частотой их встречаемости. Так, по мнению исследователей, количество верификаций ХА и сопряженных с ним инфекционных поражений дыхательных путей за последние годы увеличилось почти в 3 раза [1–4]. При этом наблюдается тенденция к продолжающемуся росту хронических и рецидивирующих забо-

леваний лимфоглотоочного кольца и верхних дыхательных путей [5, 6]. Основной причиной частого выявления патологических состояний у детей со стороны лимфатического глоточного кольца (кольца Пирогова–Вальдейера), развития ХА и их рецидивов является снижение резистентности организма [7–9]. Проведя собственные исследования по изучению влияния лимфоглотоочного кольца на общее состояние организма ребенка и его восприимчивость к инфекционным заболеваниям, Н. Wang (2020 г.) отметил их

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Корнова Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: versache-k@mail.ru

**Солодовник Анна Валерьевна** – аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Биджиев Али Сагитович** – студент, ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова»

**Рябенко Юлия Игоревна** – аспирант каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Коркмазов Арсен Мусосович** – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Киселева Екатерина Олеговна** – аспирант кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

**Клепиков Семен Викторович** – сотр. отд-ния оториноларингологии ГБУЗ ЧОКБ

✉ **Natalia V. Kornova** – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. E-mail: versache-k@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6077-2377

**Anna V. Solodovnik** – Graduate Student, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-6271-5699

**Ali S. Bidzhiev** – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0009-0004-1348-8567

**Yuliya I. Ryabenko** – Graduate Student, South Ural State Medical University

**Arsen M. Korkmazov** – Cand. Sci. (Med.), South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0002-3981-9158

**Ekaterina O. Kiseleva** – Graduate Student, South Ural State Medical University. ORCID: 0000-0003-3934-3396

**Semyon V. Klepikov** – Officer, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-6296-9197

# Non-drug methods of influencing the pharyngeal tonsil in the complex therapy of chronic adenoiditis

Anna V. Solodovnik<sup>1</sup>, Natalia V. Kornova<sup>✉1</sup>, Ali S. Bidzhiev<sup>2</sup>, Yuliya I. Ryabenko<sup>1</sup>, Arsen M. Korkmazov<sup>1</sup>, Ekaterina O. Kiseleva<sup>1</sup>, Semyon V. Klepikov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

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

## Abstract

**Aim.** To compare the dynamics of the clinical course of chronic adenoiditis in children and evaluate changes in the levels of products of oxidative modification of proteins in pharyngeal tonsil tissues under the influence of physical methods.

**Materials and methods.** The study involved 84 patients with a clinical picture of chronic inflammation of the brain and hypertrophy of the adenoid vegetations of the 3rd degree, who were referred for surgical treatment as planned. All patients belonged to the age group from 3 to 15 years. The envelope method was used, patients were randomized into 3 groups. Group 1 (n=32) included children who did not receive exposure to physical methods in the preoperative period; Participants in the 2nd group (n=27) received low-frequency ultrasonic (LFU) therapy in combination with red spectrum photochromotherapy (FCT) in the preoperative period, and participants in the 3rd group (n=25) received NUS cavitation monotherapy before surgery. Statistical data were obtained using the SPSS Statistics 19.0 software package. The nonparametric Kruskal–Wallis test was used to identify differences between independent groups; for pairwise comparison of groups, the Mann–Whitney test was used.

**Results.** Analysis of the results showed that the severity of the studied signs in the study groups was comparable to each other on the 1st day, i.e. before starting treatment. The results of endoscopic examination are graded from 0 to 3 points. The severity of nasal obstruction and difficulty nasal breathing in group 1 (control) on day 1 was 7.7 points, in group 2 – 7.4 points, in group 3 – 7.5 points. Patients underwent anterior and posterior rhinoscopy. The best result was obtained in the group using LFU cavitation in combination with FCT. There was a significant decrease in the size of the pharyngeal tonsil and the absence of discharge on the surface of the adenoid vegetations, which reflects the high clinical effectiveness of this method of treatment.

**Conclusion.** The use of LFU cavitation in combination with FCT in the treatment of chronic adenoiditis in children leads to improved nasal breathing and a decrease in the amount of discharge in the nasal cavity.

**Keywords:** adenoid hypertrophy, chronic adenoiditis, low-frequency ultrasonic cavitation, photochromotherapy, oxidative modification of proteins

**For citation:** Solodovnik AV, Kornova NV, Bidzhiev AS, Ryabenko YI, Korkmazov AM, Kiseleva EO, Klepikov SV. Non-drug methods of influencing the pharyngeal tonsil in the complex therapy of chronic adenoiditis. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):153–158. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202510

прямую взаимосвязь, и, по данным наблюдения автора, из всех патологических состояний верхних дыхательных путей заболеваемость ХА составила 20–50% [10]. Имеются сведения, констатирующие непосредственное участие гипертрофированных лимфоидных органов и лимфоидных скоплений глотки и носоглотки у детей, выступающих как барьерный ответ на респираторную вирусную или бактериальную нагрузку, и значительные нарушения обменных процессов в тканях ГМ при хроническом течении заболевания [11–14]. В научной литературе особое внимание отводится состоянию местного иммунитета в развитии воспаления и изучению секреторных иммуноглобулинов А, продукции интерлейкинов и т.д. [15]. Как правило, патологический процесс в ГМ при длительном течении распространяется на близкорасположенные анатомические зоны (околоносовые пазухи, слуховую трубу, среднее ухо и т.д.) и провоцирует их воспаление. Возникшие острые средние отиты, приобретающая хроническую форму течения, распространяются на костные структуры среднего уха и чаще всего заканчиваются оперативными вмешательствами [15–20]. У пациентов более старшего возраста наравне с общей симптоматикой снижаются психофизическое состояние, результативность в учебе, труде, спорте [21–23]. Нередко наблюдаемые хронические синуситы при ХА приобретают продуктивные формы воспаления и требуют также оперативного вмешательства [24–27].

В научной литературе имеются данные о системах регуляции метаболических процессов в организме, одной из них является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Информации о состоянии системы ПОЛ у пациентов с инфекциями верхних дыхательных путей с рецидивирующим течением недостаточно. Иногда эти сведения весьма двойственны вследствие вариабельности клинической картины у больных или различных подходов выборки материала для исследований. Достаточно часто в качестве материала

для исследования используют плазму и/или эритроциты периферической крови, в то время как сведений об обнаружении продуктов ПОЛ в тканях крайне мало в научной литературе [4, 9, 28]. Некоторые авторы совершенно аргументированно рассматривают свободнорадикальное окисление белков наряду с процессами липопероксидации при различных патологических состояниях как основной субстрат, участвующий в деструкции клеток. Объясняется это работой молекул белков, ответственных практически за все биохимические процессы, происходящие в клетках, и, по мнению большинства исследователей, именно они признаны основными мишенями соединений азота и активных форм кислорода [29]. Исходя из этого актуализируется научный интерес в изучении процессов окислительной модификации белков наряду с липопероксидацией в тканях ГМ у детей с ХА.

В подавляющем большинстве случаев при гистологическом исследовании у детей с гипертрофией ГМ выявляется хронический воспалительный процесс, что, в свою очередь, обосновывает использование в лечении дополнительных методов, позволяющих снизить уровень воспалительных изменений в тканях. Среди них научно-практический интерес представляет использование немедикаментозной терапии. Принимая во внимание преимущества перед медикаментозной терапией, такие как отсутствие риска развития реакций гиперчувствительности, нарушение состава микробиоты слизистых оболочек, развитие сенсibilизации, а также доступность, высокая технологическая и экономическая эффективность, подтверждаем, что неинвазивные методы воздействия становятся приоритетными в детской оториноларингологии. К таким физическим методам относятся низкочастотная ультразвуковая (НУЗ) кавитация и оптическое световое излучение, или фотохромотерапия (ФХТ). Для проведения ФХТ оптимальным является использование видимого оптического излучения в красном спектре с длиной



волн от 630 до 766 нм. Выбор данного спектра обусловлен большей проникающей способностью в мягкие ткани и оказанием наиболее выраженного лечебного воздействия\* [30, 31]. Точкой приложения при воздействии светом красного спектра выступают каталаза, супероксиддисмутаза, цитохромы. Фотобиологические реакции возникают вследствие поглощения электромагнитной энергии 2,1–2,4 эВ, в результате чего происходит выработка ограничивающих развитие воспаления противовоспалительных цитокинов (трансформирующего фактора роста  $\beta$ , интерлейкинов-4, 10 и др.), регулирующих дополнительно специфические иммунные реакции, изменяются тонус и проницаемость сосудов, модулируются весь каскад арахидоновой кислоты, ПОЛ, иммунные реакции и их характер и т.д. [32]. В исследованиях *in vivo* показано сокращение продолжительности фазы воспаления, т.е. оказание фоторегуляторного действия. Механизм действия селективного поляризованного света связан с феноменами специфической фотоакцепции, зависимой непосредственно от спектра, плотности и мощности оптического излучения.

Таким образом, многие методы оценки эффективности проводимой терапии, описанные в литературе, при воздействии на аденоидные вегетации являются так или иначе косвенными, мало изучена сама ткань носоглоточной миндалины, а в качестве оценки используются показатели общих анализов крови, мазки из полости носа, смывы из носоглотки и так далее, следовательно, невозможно полностью оценить уровень воспалительного течения при ХА. Такое положение привело к необходимости изучения возможности применения НУЗ кавитационного орошения ГМ в сочетании с ФХТ в комплексной терапии ХА, провести оценку их клинической эффективности и исследовать изменения продуктов окислительной модификации белков непосредственно в тканях аденоидных вегетаций у детей.

**Цель исследования** – сопоставить характер динамики клинического течения ХА у детей и оценить изменения уровней в тканях ГМ продуктов окислительной модификации белков под воздействием физических методов.

## Материалы и методы

В исследовании принимали участие 84 пациента с клинической картиной хронического воспаления ГМ и гипертрофией аденоидных вегетаций 3-й степени, которые были направлены на оперативное лечение в плановом порядке. Все больные относились к возрастной группе от 3 до 15 лет. Использован метод конвертов, пациенты рандомизированы на 3 группы. Последние получены на основе отличий в принципах воздействия на ткани аденоидных разрастаний в дооперационный период, что необходимо для снижения активности воспалительного процесса. Критерии исключения: декомпенсированные соматические заболевания, отсутствие санации полости рта, а также применение системной терапии в анамнезе пациентов. Процесс хронического воспалительного изменения ГМ подтверждался на основе клинических данных – жалоб исследуемых пациентов, общеклинических исследований, показателей инструментальных данных, включающих исследование регионарных лимфатических узлов, отофаринго-, ото-, риноскопию ригидными эндоскопами диаметром 2,7 мм с углом обзора 0 и 30°.

В 1-ю группу ( $n=32$ ) отнесены дети, не получавшие в предоперационный период воздействия физическими методами; участникам 2-й группы ( $n=27$ ) проведена НУЗ-терапия в сочетании с ФХТ красного спектра в предоперационный период, 3-й группы ( $n=25$ ) – монотерапия НУЗ-кавитацией до проведения оперативного вмешательства.

Больными и их родителями предъявлены следующие жалобы: затруднение дыхания через нос, храпение во сне, течение из носа, выраженный кашель, особенно под утро и ночью, пассивность ребенка днем. Оценка жалоб проводилась по 10-балльной визуальной аналоговой шкале, где 0 баллов – симптомов нет, а 10 баллов – максимальное проявление симптомов. Каждый шаг шкалы равняется одному баллу самочувствия больного; 1–3 балла приравниваются к тому, что заболевание протекает в легкой степени, 3–7 баллов – проявления заболевания средней степени, 7–10 баллов – тяжелое проявление заболевания. Всем пациентам выполнена операция по удалению аденоидов с помощью шейверных технологий под интубационным наркозом. Контроль выполнения операции проводили с использованием эндоскопа.

На I этапе во время операции производили забор биопсийного материала (фрагменты удаленной лимфоидной ткани) для определения физиологических изменений и уровня окисления белков и ПОЛ. В операционном блоке биопсийный материал очищали от сгустков крови и промывали 0,9% раствором натрия хлорида. Затем материал в контейнере доставляли в биохимическую лабораторию и обрабатывали содержащим 0,1% этилендиаминтетрауксусную кислоту 0,1М фосфатно-натриевым буфером. Полученные 5% гомогенаты хранились в холодильнике глубокой заморозки при  $-40^{\circ}\text{C}$  до накопления необходимого количества белков. Окислительную модификацию белков определяли методом спектрофотометрии (аппарат СФ-2000) с оценкой взаимодействия карбонильных продуктов и динитрофенилгидразонов [3]. Для выявления кетон-2,4-динитрофенилгидразонов (КДНФГ) аппарат настраивался на регистрацию в ультрафиолетовой части спектра оптической плотности  $-363$  и  $370$  нм, а альдегид-2,4-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) – на длины волн  $230$ ,  $254$ ,  $280$ ,  $356$  нм. Для обнаружения АДНФГ использовали видимый свет длиной волн  $428$ ,  $430$  нм, а КДНФГ –  $434$ ,  $524$ ,  $530$ ,  $535$  нм. Таким образом, полученные спектрофотометрические данные дают возможность выявить характеристику уровня окислительной модификации белков при ХА и определить пути в количестве основных и нейтральных АДНФГ и КДНФГ конформационные превращения [12, 28].

Статистические данные получены с использованием пакета программ SPSS Statistics 19.0. Непараметрический критерий Краскела–Уоллиса применен для выявления различий между независимыми группами, для попарного сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принят как  $p \leq 0,05$ , при сравнении 2 групп с учетом поправки Бонферрони –  $p < 0,017$ .

## Результаты

До начала лечения все исследуемые пациенты с ХА жаловались на затруднение дыхания через нос, гнусавый голос, выделения из носа, кашель, чаще в утренние часы, нарушение дневной активности, приоткрытый рот во время сна и в состоянии бодрствования, нарушение дыхания ночью (беспокойный сон, апноэ). Оценка симптомов проводилась дважды: в 1-й раз до начала лечения, во 2-й раз – на 7-е сутки, т.е. по окончании лечения (применения методов физического воздействия).

Анализ полученных результатов показал, что выраженность изучаемых признаков в исследуемых группах сопоставима между собой в 1-й день, т.е. до начала лечения. Так, выраженность назальной обструкции и затрудненного носового дыхания в 1-й группе (контрольной) в 1-й день по данным визуальной аналоговой шкалы со-

\*Фомина М.А., Абаленихина Ю.В., Фомина Н.В., Терентьев А.А. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Патент №2013102618. Российская Федерация: заявл. 21.01.2013; опублик. 27.07.2014. Бюл. №21.

Таблица 1. Динамика выраженности жалоб на симптомы заболевания, баллы

Симптом	Группа					
	1-я – контроля (n=32)		2-я – НУЗ+ФХТ (n=27)		3-я – НУЗ (n=25)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Беспокойный сон, ночное апноэ	1,5	1,7	1,8	1,5	2,2	1,9
Затрудненное носовое дыхание	7,8	7,6	7,5	4,9*	7,6	4,8*
Храп во сне	5,5	6,1	5,5	4,7	5,1	4,4
Утренний и ночной кашель	3,5	3,8	2,9	1,9	3,7	2,7
Нарушение дневной активности ребенка	6,5	6,2	6,8	6,8	7,1	5,1
Ринорея	6,4	5,8	4,9	2,8*	5,6	3,5*

Примечание. Здесь и далее в табл. 3 указана медиана (Me), \*статистически значимые отличия от показателей контрольной группы. Различия достоверны при  $p < 0,017$ .

Таблица 2. Динамика выраженности клинических симптомов (в баллах) в исследуемых группах

Группа пациентов	Дни	
	1-й (до лечения)	7-й (после лечения)
1-я (контрольная) группа (n=32)	5,8	5,5
2-я группа (n=27)	5,8	2,7
3-я группа (n=25)	5,9	4,0

ставила 7,7 балла, во 2-й группе – 7,4 балла, в 3-й группе – 7,5 балла. С близкими значениями между сопоставляемыми группами получены и все остальные данные по изучаемым показателям. Выраженность симптома храпа в контрольной группе составила 5,5 балла, во 2-й группе – 5,4 балла, в 3-й группе – 5,0 балла. Выделения из полости носа – 6,3, 4,8 и 5,7 балла в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Показатель выраженности кашля в изучаемых группах: 3,4 балла – 1-я группа, 2,8 балла – 2-я группа, 3,6 балла – 3-я группа. К 7-му дню воздействия физическими методами терапии получена достоверная разница между показателями контрольной (1-й группы) и 2 и 3-й групп исследования по симптомам затрудненного дыхания через нос и ринореи (табл. 1).

Результаты эндоскопического исследования оценены от 0 до 3 баллов. Пациентам провели переднюю и заднюю риноскопию. Баллы присваивались определенным образом, а именно: 0 баллов присуждали при отсутствии у исследуемых пациентов признаков воспаления в полости носа и носоглотки. При наличии незначительного отека слизистой оболочки полости носа присваивали 1 балл. При умеренно выраженном отеке слизистой оболочки полости носа и носоглотки, а также при избыточной продукции слизистого отделяемого 2 и 3 балла соответственно присвоено таким клиническим проявлениям, как переполнение кровью кровеносных сосудов слизистой оболочки носовой полости (выраженный отек), выделения слизисто-гнояного характера. При проведении эндоскопии оценивали размеры ГМ. Полученные результаты интерпретировали следующим образом: 1 балл соответствовал 1-й степени гипертрофии, 2 балла – 2-й, 3 балла – 3-й. Результаты представлены в табл. 2.

Наилучший результат получен в группе с использованием НУЗ-кавитации в сочетании с ФХТ. Отмечено значительное уменьшение в размерах ГМ и отсутствие на поверхности аденоидных вегетаций отделяемого, что отражает высокую клиническую эффективность данного метода воздействия.

Результаты оценки изменений продуктов окислительной модификации белков представлены в табл. 3.

Полученные результаты отражены в рабочих программах преподавания оториноларингологии врачам, обучаю-

Таблица 3. Содержание продуктов окислительной модификации белков в тканях ГМ при ХА в группах сравнения

Показатель	Группа		
	1-я	2-я	3-я
Площадь АДНФГ в ультрафиолетовой части спектра	409,7	397,8	501,2
Площадь АДНФГ в области видимого света	82,0	101,8	119,0
Площадь КДНФГ в ультрафиолетовой части спектра	135,7	147,1	185,5
Площадь КДНФГ в области видимого света	6,6	10,1	12,5*
Общее количество карбонильных производных белков, мкмоль/мг белка	730,6	645,3	827,6*
Количество АДНФГ, мкмоль/мг белка	515,0	511,4	642,6
АДНФГ, %	80,9	76,6	76,7
Количество КДНФГ, мкмоль/мг белка	140,2	157,7	195,5
КДНФГ, %	19,1	23,4	23,3

\*Статистически значимые отличия между группами сравнения.

щимся на циклах по повышению квалификации, а также клиническим ординаторам, аспирантам [33].

## Заключение

Использование в лечении ХА у детей НУЗ-кавитации в сочетании с ФХТ приводит к улучшению носового дыхания, уменьшается количество отделяемого в полости носа. Клиническая эффективность обусловлена уменьшением патологического отделяемого на поверхности ГМ, что способствует уменьшению размеров аденоидных вегетаций относительно хоан. Клинические данные подтверждены изменением продуктов окислительной модификации белков в тканях ГМ при ХА, что может являться в определенном смысле предиктором уменьшения хронического воспаления и тяжести клинического течения ХА.

**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.

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

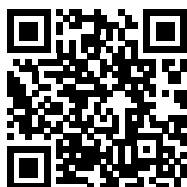
## Литература/References

- Pereira L, Monyor J, Almeida FT, et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;(38):101-12. DOI:10.1016/j.smrv.2017.06.001
- Bowers I, Shermetaro C. Adenoiditis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- Гизингер О., Щетинин С., Коркмазов М., Никушкина К. Озонированное масло в комплексной терапии хронического аденоидита у детей. *Врач.* 2015;(7):56-9 [Gizinger O, Shchetinin S, Korkmazov M, Nikushkina K. Ozonated oil in the combination therapy of adenoiditis in children. *Doctor.* 2015;(7):56-9 (in Russian)].
- Очилов Р.Т. Современные данные о проблеме лимфоэпителиального глоточного кольца. *Российская оториноларингология.* 2014;(1):169-71. [Ochilov RT. New data on the problem lymph epithelial pharyngeal ring. *Russian Otorhinolaryngology.* 2014;(1):169-71 (in Russian)].
- Šumilo D, Nichols L, Ryan R, Marshall T. Incidence of indications for tonsillectomy and frequency of evidence-based surgery: A 12-year retrospective cohort study of primary care electronic records. *Br J Gen Pract.* 2019;69(678):e33-e41. DOI:10.3399/bjgp18X699833
- Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., и др. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет.* 2022;16(4):24-34 [Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, et al. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;16(4):24-34 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34
- Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал.* 2017;11(20):117-9 [Gizinger OA, Korkmazov AM, Korkmazov MYu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal.* 2017;11(20):117-9 (in Russian)].
- Purnell PR, Ramadan JH, Ramadan NH. Can symptoms differentiate between chronic adenoiditis and chronic rhinosinusitis in pediatric patients. *Ear Nose Throat J.* 2019;98(5):279-82. DOI:10.1177/0145561319840133
- Щетинин С.А., Гизингер О.А., Коркмазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал.* 2015;9(18):255-7 [Shchetinin SA, Gizinger OA, Korkmazov MYu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods for their correction using ozone therapy. *Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal.* 2015;9(18):255-7 (in Russian)].
- Wang H. Chronic adenoiditis. *J Int Med Res.* 2020;48(11):300060520971458. DOI:10.1177/0300060520971458
- Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал.* 2021;24(2):297-304 [Korkmazov MY, Dubinets ID, Lengina MA, Solodovnic AV. Local concentrations of secretory immunoglobulin a in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal.* 2021;24(2):297-304 (in Russian)]. DOI:10.46235/1028-7221-999-LCO
- Komorowska A, Komorowski J, Banasik M, et al. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;69(7):937-41. DOI:10.1016/j.jpjporl.2005.01.035
- Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., и др. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации ЛОР-органов. *Российский иммунологический журнал.* 2022;25(2):201-6 [Korkmazov MYu, Dubinets ID, Lengina MA, et al. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal.* 2022;25(2):201-6 (in Russian)]. DOI:10.46235/1028-7221-1121-DIO
- Heimroth RD, Casadei E, Salinas I. Molecular drivers of lymphocyte organization in vertebrate mucosal surfaces: Revisiting the TNF superfamily hypothesis. *J Immunol.* 2020;204(10):2697-711. DOI:10.4049/jimmunol.1901059
- Козлова С.Н., Коробкина А.Г. Определение уровня цитокинов (IL-4, IL-8, TNF, IFN) и sIgA в носоглоточных смывах и состоянии местного иммунитета у детей с аденоидами. *Российский иммунологический журнал.* 2008;(2):82-97 [Kozlova SN, Korobkina AG. Determination of the level of cytokines (IL-4, IL-8, TNF, IFN) and sIgA in nasopharyngeal swabs and the state of local immunity in children with adenoids. *Russian Journal of Immunology = Rossiyskiy Immunologicheskij Zhurnal.* 2008;(2):82-97 (in Russian)].
- Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., и др. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал.* 2019;100(2):226-31 [Dubinets ID, Sinitsky AI, Korkmazov MYu, et al. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazanskiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2019;100(2):226-31 (in Russian)]. DOI:10.17816/KMJ2019-226
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., и др. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии.* 2019;84(3):16-21 [Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitsky AI, et al. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2019;84(3):16-21 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20198403116
- Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., и др. Особенности альтеративного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина.* 2021;21(2):189-200 [Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, et al. Features of the alterative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: Prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine.* 2021;21(2):189-200 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm210223
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., и др. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(5):44-50 [Dubinets ID, Korkmazov MY, Sinitsky AI, et al. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2020;85(5):44-50 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208505144
- Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., и др. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет.* 2021;(18):148-56 [Dubinets ID, Korkmazov MYu, Sinitsky AI, et al. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(18):148-56 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-148-156
- Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлеовестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии.* 2012;(55):76-7 [Korkmazov MYu, Lengina MA. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochleovestibular dysfunction. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2012;(55):76-7 (in Russian)].
- Smilianov YV, Smilianov VA, Sniehirova IA, Smilianova OI. Algorithm of adenoiditis treatment in adults, depending on the pharyngeal tonsil hypertrophy stage. *Wiad Lek.* 2018;71(3 Pt. 1):564-8. PMID:29783226
- Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., и др. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятие стендовой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина.* 2020;20(S1):136-44 [Korkmazov MYu, Korkmazov AM, Dubinets ID, et al. Influence of non-drug therapy on rehabilitation time and skeet shooting after rhinosurgical interventions. *Human. Sport. Medicine.* 2020;20(S1):136-44 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm20s117
- Талибов А.Х., Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., и др. Персонализированный подход к повышению качества жизни и психофизической готовности спортсменов-гиревиков коррекцией сенсорных и вазомоторных расстройств ЛОР-органов. *Человек. Спорт. Медицина.* 2021;21(4):29-41 [Talibov AKh, Korkmazov MYu, Lengina MA, et al. Personalized approach to improving the quality of life and psychophysical readiness of weightlifters through the correction of sensory and vasomotor disorders of ENT organs. *Human. Sport. Medicine.* 2021;21(4):29-41 (in Russian)]. DOI:10.14529/hsm210404
- Коркмазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет.* 2021;(18):192-201 [Korkmazov MYu, Angelovich MS, Lengina MA, Yastremsky AP. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(18):192-201 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-192-201
- Коркмазов М.Ю., Солодовник А.В., Коркмазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет.* 2021;(18):19-27 [Korkmazov MYu,

- Solodovnik AV, Korkmazov AM, Lengina MA. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):19-27 (in Russian). DOI:10.21518/2079-701X-2021-18-19-27
27. Савлевич Е.Л., Пелишенко Т.Г., Козлов В.С., и др. Ведение пациентов в периоперационном периоде при операциях в полости носа и на околоносовых пазухах. *Российская оториноларингология*. 2021;20(4):102-9 [Savlevich EL, Pelishenko TG, Kozlov VS, et al. Perioperative management of patients with operated nasal cavity and paranasal sinuses. *Rossiiskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*. 2021;20(4):102-9 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-4-102-109
28. Onal M, Kocak N, Duymus F, et al. Relationship of endoplasmic reticulum stress with the etiopathogenesis of chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy in pediatric patients: A prospective, parallel-group study. *Mol Biol Rep*. 2021;48(7):5579-86. DOI:10.1007/s11033-021-06579-4
29. Копытова Т.В., Коткова Е.В., Добротина Н.А. Окислительная модификация альбумина сыворотки крови человека при воспалительном заболевании кожи. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2014;3(1):65-9 [Kopytova TV, Kotkova EV, Dobrotina NA. Oxidative modification of human serum albumin in inflammatory skin diseases. *Vestnik of Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod*. 2014;3(1):65-9 (in Russian)].
30. Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Ильина Е.С. Нейробиологические аспекты фотохромотерапии. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(1):46-51 [Sorokina ND, Selitsky GV, Ilyina ES. The neuro-biologic aspects of photochromotherapy. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2017;23(1):46-51 (in Russian)]. DOI:10.18821/0869-2106-2017-23-1-46-51
31. Колесник К.А., Каблова О.В., Горобец С.М. Применение фототерапии в комплексном ортодонтическом лечении детей с гипердонтией. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2021;(1):50-3 [Kolesnik KA, Kablova OV, Gorobets SM. Application of phototherapy in complex orthodontic treatment of children with hyperdontia. *Bulletin of Physiotherapy and Balneology*. 2021;(1):50-3 (in Russian)]. DOI:10.37279/2413-0478-2021-27-1-50-55
32. Ёлкина Т.Н., Захарова Л.Н., Евстропов А.Н., и др. Опыт применения селективной поляризованной хромотерапии в клинической практике. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013;90(6):42-7 [Yolkina TN, Zakharova LN, Evstropov AN, et al. The experience with the application of selective polarized chromotherapy in the clinical practice. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoj kultury*. 2013;90(6):42-7 (in Russian)].
33. Кормазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82-5 [Korkmazov Mlu, Zyrianova KS, Dubinets ID, Kornova NV. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(1):82-5 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.11.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU



# Острые респираторные вирусные инфекции: направления диагностики и рациональной терапии (как избежать ошибок?)

А.А. Зайцев<sup>✉1,2</sup>, А.М. Макаревич<sup>3,4</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГКУ «301 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Хабаровск, Россия

## Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до настоящего времени остаются одними из самых актуальных заболеваний человека ввиду чрезвычайно высокого уровня заболеваемости. Среди всех возбудителей ОРВИ ведущее значение имеют риновирусы и вирусы гриппа. Настоящая публикация вновь обращает внимание читателя на основные принципы ведения больного с ОРВИ и гриппом, и «красной линией» определена основная цель при этом – «как избежать ошибок?».

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, профилактика

**Для цитирования:** Зайцев А.А., Макаревич А.М. Острые респираторные вирусные инфекции: направления диагностики и рациональной терапии (как избежать ошибок?). Consilium Medicum. 2024;26(3):159–163. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202739

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Acute respiratory viral infections: directions for diagnosis and rational therapy (how to avoid mistakes?): A review

Andrey A. Zaitsev<sup>✉1,2</sup>, Andrei M. Makarevich<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

## Abstract

Acute respiratory viral infections (ARVI) still remain one of the most pressing human diseases due to the extremely high incidence rate. Among all the pathogens of ARVI, rhinoviruses and influenza viruses are of leading importance. This publication once again draws the reader's attention to the basic principles of managing a patient with ARVI and influenza, and the "red line" defines the main goal – "how to avoid mistakes?".

**Keywords:** acute respiratory viral infections, influenza, prevention

**For citation:** Zaitsev AA, Makarevich AM. Acute respiratory viral infections: directions for diagnosis and rational therapy (how to avoid mistakes?). A review. Consilium Medicum. 2024;26(3):159–163. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202739

## Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) до настоящего времени остаются одними из самых актуальных заболеваний человека ввиду чрезвычайно высокого уровня заболеваемости. В соответствии со статистикой и согласно результатам многочисленных эпидемиологических исследований известно, что заболеваемость ОРВИ среди взрослых составляет 2–3 эпизода в год [1, 2]. Столь высокие цифры заболеваемости ОРВИ напрямую ассоциируются со значительными экономическими потерями, в первую очередь за счет косвенных издержек, связанных с потерей пациентами трудоспособности [1–3].

Среди всех многочисленных задач, касающихся ведения больных ОРВИ в амбулаторной практике, необходи-

мо акцентировать внимание на следующих важнейших аспектах.

1. Дифференциальная диагностика ОРВИ с бактериальной инфекцией (пневмония). Очевидно, что эта «боязнь пропустить пневмонию» ведет к широкому и в подавляющем числе случаев неоправданному назначению антимикробных препаратов. Напротив, отсутствие осторожности в отношении бактериальной инфекции у пожилых лиц может привести к тяжелому течению заболевания и фатальному исходу.

2. Случаи вирусной инфекции, протекающие с поражением легких. Как правило, такие пациенты проходят под маской все той же «пневмонии», а «ковидный» опыт иногда ведет к неправильной оценке клинической ситуации

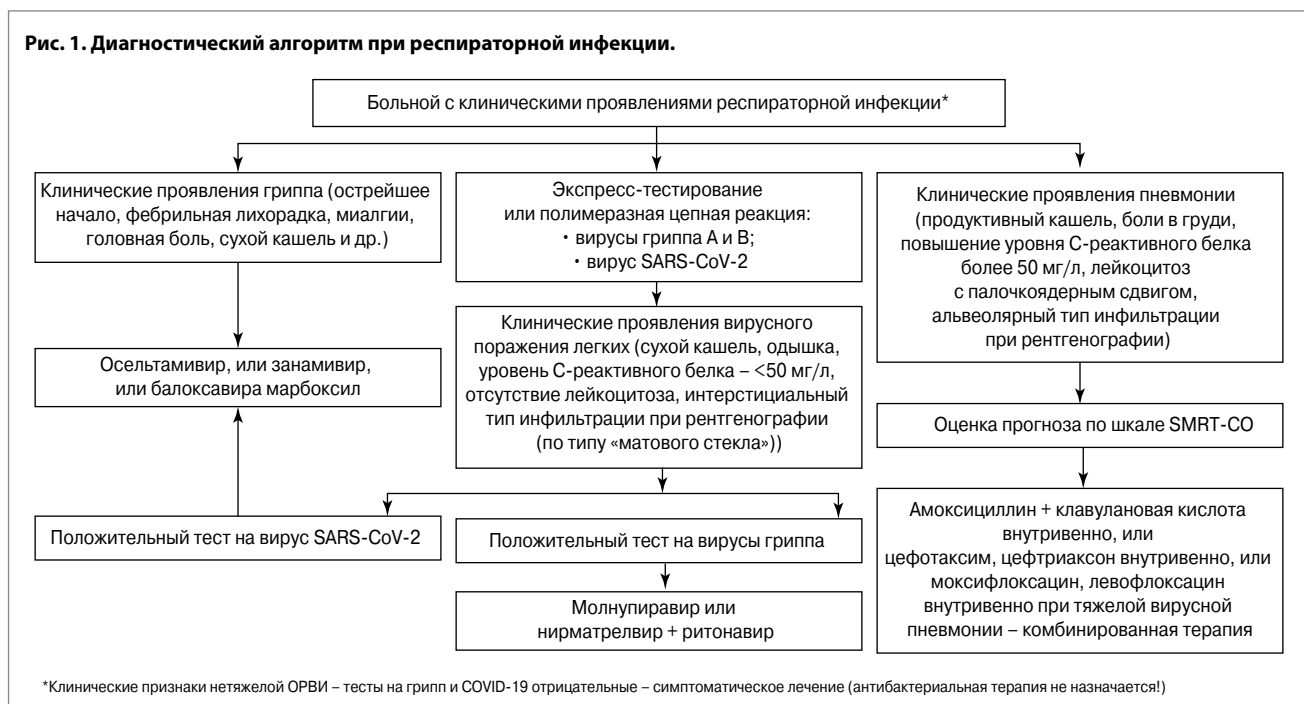
## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Зайцев Андрей Алексеевич** – д-р мед. наук, проф., гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», зав. каф. пульмонологии с курсом аллергологии ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», засл. врач РФ. E-mail: a-zaitsev-a@yandex.ru

**Макаревич Андрей Михайлович** – канд. мед. наук, зам. нач. госпиталя (по клинико-экспертной работе), врач-пульмонолог ФГКУ «301 ВКГ», засл. врач РФ

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

**Andrei M. Makarevich** – Cand. Sci. (Med.), 301 Military Clinical Hospital. ORCID: 0009-0004-5347-3554



и назначению антибактериальных препаратов, системных кортикостероидов, что, например, вовсе противопоказано при гриппе А (H1N1) [4].

3. Полипрагмазия. Важной проблемой является чрезмерная насыщенность рынка фармацевтической продукции для симптоматического лечения ОРВИ [5]. Не секрет, что большое разнообразие лекарственных средств (ЛС), их форм, различная стоимость могут поставить в тупик не только пациента, но и врача. Не стоит забывать и о потенциальной опасности многих препаратов, а тем более их сочетаний, при этом чрезмерная увлеченность задачей купирования симптомов и желание ускорить выздоровление больного нередко ведут к полипрагмазии.

4. Неверная тактика использования симптоматических средств при ОРВИ. Среди частых ошибок стоит упомянуть о широком применении селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) для купирования лихорадки при ОРВИ и гриппе, которые вовсе не зарегистрированы по соответствующему показанию. Дополнительно особую тревогу вызывает использование для купирования лихорадки комбинированных препаратов, содержащих парацетамол + диклофенак, парацетамол + индометацин. Большая проблема касается и противокашлевой терапии, так как в данном ключе очевидна целесообразность назначения при ОРВИ соответствующих препаратов из группы противокашлевых средств (ПКС), тогда как реальная практика изобилует назначением муколитических средств, которые также не зарегистрированы по данному показанию (ОРВИ). Раскрывая эту проблему, необходимо отметить, что, с одной стороны, ситуация понятна: ОРВИ – это патология со стороны верхних отделов респираторного тракта, и кашель обусловлен постназальным затеком, синтезом медиаторов воспаления, и другими причинами и вследствие этого – раздражением ирритантных кашлевых рецепторов. Иными словами, в данном случае кашель «неэффективный», не несет в себе положительного компонента в виде очищения дыхательных путей, и поэтому он должен быть купирован, если сопровождается болевым синдромом, утомляет пациента, ведет к нарушению сна и пр. [6]. С другой стороны, непонятно и вызывает известную обеспокоенность все более широкое применение в реальной практике при ОРВИ препаратов (муколитиков), которые показаны только при наличии продуктивного кашля с вязкой мокротой при заболеваниях нижних дыхательных путей (остром бронхите,

пневмонии, обострении хронического бронхита/хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ).

Настоящая публикация вновь обращает внимание читателя на основные принципы ведения больного с ОРВИ и гриппом, и «красной линией» определена основная цель при этом – «как избежать ошибок?».

### Диагностика ОРВИ и гриппа

Под ОРВИ мы понимаем целый ряд острых инфекций вирусной этиологии, поражающих преимущественно верхние отделы респираторного тракта и характеризующихся, как правило, легким, непродолжительным течением и общностью клинических симптомов (гипертермией, насморком, кашлем, общим недомоганием и пр.) [1–3, 5, 7].

Среди всех возбудителей ОРВИ ведущее значение имеют риновирусы и вирусы гриппа, которые характеризуются высокой контагиозностью, связанной с исключительной легкостью распространения инфекции как воздушно-капельным путем через мелкодисперсный аэрозоль при гриппе, так и контактным – при риновирусной инфекции, что обуславливает высокую сезонную заболеваемость [1–5, 7].

Грипп является жизнеугрожающей инфекцией: смертность от его осложнений занимает 1-е место среди всех инфекционных заболеваний [4]. В связи с этим любой случай респираторной инфекции требует дифференциальной диагностики не только с бактериальной пневмонией, но и с гриппом. Это важный момент, так как подозрение на гриппозную инфекцию у пожилого пациента и/или больного с коморбидной патологией диктует неотложное назначение этиотропной терапии [5].

В качестве примера, уточняющего алгоритм действий врача при острой респираторной патологии (рис. 1), приведем клиническую ситуацию пациента. Мужчина 64 лет заболел остро после уборки снега на даче, в вечерние часы почувствовал выраженное общее недомогание («разбитость»), озноб. Температура тела – 38,7°C, миалгия (тянущие боли в нижних конечностях). На утро появились сухой надсадный кашель, першение в области трахеи. Аускультативно выслушиваются единичные сухие хрипы на выдохе в проекции верхних долей обоих легких. На фоне форсированного выдоха – сухой кашель. Степень насыщения гемоглобина кислородом – 97%. В анамнезе: артериальная гипертензия, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Таблица 1. Клинические симптомы ОРВИ (риновирусная инфекция) и гриппа [3, 5]		
Признак	Риновирусная инфекция	Грипп
Преимущественный путь заражения	Контактный	Воздушно-капельный
Начало	Острое	Острое, с внезапным ухудшением состояния
Лихорадка	Отсутствует или субфебрильная	Высокая, до 38–40°C
Симптомы интоксикации	Слабо выражены	Сильная головная боль, боль в глазах, мышцах, слабость
Катаральные явления	Насморк, чиханье, ринорея	Сухой кашель, сухость и першение в горле, значительно реже – заложенность носа, ринорея
Глазные симптомы	Слезоточивость	Боль при движении глазных яблок, светобоязнь, жжение
Осложнения	Отит, синусит, обострение БА и ХОБЛ	Острый бронхит, пневмония, неврологические нарушения, поражение ССС, почек, обострение БА и ХОБЛ, синдром Рея
Продолжительность заболевания, дни	5–10	7–10

Первый вопрос, на который необходимо ответить практическому врачу, звучит следующим образом: «Есть ли у пациента клинические признаки бактериальной инфекции?» Напомним, что характерными симптомами внебольничной пневмонии наряду с фебрильной лихорадкой являются продуктивный кашель, боли в грудной клетке на стороне поражения, аускультативные признаки, свидетельствующие об обнаружении фокуса мелкопузырчатых хрипов и/или крепитации, наличие очага ригидности легочного звука при перкуссии легких [8]. Очевидно, что указанные клинические симптомы у данного пациента отсутствуют. В качестве дополнения у «сложных» пациентов с коморбидными заболеваниями клиническую диагностику следует дополнять общеклиническим исследованием крови, определением уровня С-реактивного белка. Уровень лейкоцитов  $>10,0 \times 10^9/\text{л}$  с палочкоядерным сдвигом  $>10\%$  и/или повышение уровня С-реактивного белка  $>50 \text{ мг/л}$  предполагают назначение лечащим врачом дополнительного обследования пациента с привлечением лучевых методов исследования для исключения диагноза внебольничной пневмонии.

Второй вопрос обследующего специалиста формулируется так: «У данного коморбидного больного присутствуют признаки гриппа?» Ответ на этот вопрос очевиден: да, такие признаки в виде острого ухудшения самочувствия, озноба, фебрильной лихорадки, миалгии, сухого надсадного кашля у пациента присутствуют (табл. 1).

Клинические проявления гриппа и «простуды» (риновирусной инфекции) действительно имеют ряд важных отличий. При ОРВИ в среднем через 10–12 ч от начала заражения наблюдается поражение эпителия носовой полости, что клинически проявляется насморком, чиханьем, ринореей, впоследствии появляется непродуктивный кашель [5]. Лихорадка чаще всего отсутствует, отмечается только небольшой субфебрилитет. К другим симптомам относятся общее недомогание, вялость, апатичность, потеря аппетита, головные боли. Осложнения ОРВИ также в основном связаны с патологией верхних отделов – острый отит, синусит, но возможно развитие обострений хронических бронхообструктивных заболеваний (ХОБЛ, бронхиальная астма – БА) [9].

Напротив, гриппозная инфекция манифестирует чаще всего с резкого подъема температуры тела до 38–40°C, сопровождающегося ознобом, болями в мышцах, головной

болью и выраженной общей слабостью [4, 5]. Температура достигает максимума к концу 1-х – началу 2-х суток болезни. К этому времени все симптомы гриппа максимально выражены. Ринорея, как правило, не наблюдается: напротив, больные часто жалуются на чувство сухости в носу и глотке. В ряде случаев появляется сухой надсадный кашель, сопровождающийся болью за грудиной, першением в области трахеи. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 3–5 дней, общая продолжительность заболевания – 7–10 дней. Снижение температуры тела сопровождается улучшением состояния пациента, однако явления постинфекционной астении могут сохраняться в течение 2–3 нед, что чаще всего наблюдается у пожилых больных.

Для экспресс-диагностики гриппа на амбулаторном этапе доступны тест-системы для определения антигенов гриппа А и В в носоглоточном мазке. Их применение также показано у пациентов из групп риска. Целесообразно рекомендовать широкое их использование наряду с определением РНК вируса методом полимеразной цепной реакции. В то же время нужно отметить, что клинико-эпидемиологические данные, свидетельствующие в пользу гриппозной инфекции, являются определяющими при решении вопроса об инициации противовирусной терапии на амбулаторном этапе у пожилого/коморбидного пациента.

### Фармакотерапия ОРВИ и гриппа

На данном клиническом примере можно выделить основные направления рациональной терапии. Помимо анализа анамнестических и эпидемиологических данных, клинических проявлений, свидетельствующих в пользу гриппозной инфекции, врач оценивает факторы риска развития тяжелого течения гриппа. Такое течение гриппа с осложнениями может развиваться по трем клиническим сценариям. Первый – специфическое поражение легких с интерстициальным отеком и геморрагическим пропитыванием, второй – поражение мелких дыхательных путей (инфекционный бронхолит), третий – развитие «постгриппозной» бактериальной пневмонии.

К факторам риска тяжелого течения гриппа относят следующие [4, 5]:

- пожилой возраст;
- ожирение;
- СД;
- заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), хроническая сердечная недостаточность;
- хронические бронхообструктивные процессы – ХОБЛ или БА (нередкий клинический сценарий в данном случае – поражение при гриппе мелких дыхательных путей по типу бронхолита с явлениями дыхательной недостаточности).

В данном примере при клиническом подозрении на грипп у «проблемного» больного рекомендовано безотлагательное назначение противовирусного препарата с прямым действием (осельтамивир, занамивир или балоксавира марбоксил) независимо от тяжести заболевания и клинических проявлений. Применение нового препарата балоксавира марбоксил с клинической точки зрения выглядит весьма перспективным, учитывая однократный прием препарата. Осельтамивир применяется в дозе 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней, занамивир – 10 мг ингаляционно каждые 12 ч в течение 5 сут, режим дозирования балоксавира марбоксил: при массе тела 40–80 кг – 40 мг однократно,  $\geq 80 \text{ кг}$  – 80 мг однократно.

Предвосхищая вопрос о возможном инфицировании вирусом SARS-CoV-2, следует отметить, что в текущем сезоне тяжелых случаев заболевания, протекающего с поражением легких, крайне мало. COVID-19, как правило, протекает нетяжелого – как сезонная респираторная инфекция. С клинической точки зрения стоит помнить о том, что патогномных признаков COVID-19 нет и диагноз выставляется

на основании только лабораторной диагностики (иммунохроматографического экспресс-теста, методом полимеразной цепной реакции). В случае COVID-19 тактика ведения больного определяется в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями [10]. У пациентов с факторами риска тяжелого течения заболевания (пожилой возраст, ожирение, СД, артериальная гипертензия и др.) показано назначение молнупиравира или комбинированного препарата – нирматрелвир + ритонавир.

На этом же клиническом примере пациента с гриппом будет весьма показательно разобрать подходы к симптоматической терапии. Данный пациент страдает постоянной формой фибрилляции предсердий, и, очевидно, перед назначением антипиретика целесообразно уточнить, какой антикоагулянт и в какой дозе получает больной. В настоящее время известно, что в ежегодно выписываемых рецептах число НПВП среди других препаратов достигает 90 млн, при этом подчеркивается, что их количество выписывается пожилым людям примерно в 3 раза чаще, чем молодым людям [11, 12]. Среди всех нежелательных явлений применения НПВП наиболее угрожающими являются желудочно-кишечные кровотечения, и на долю ацетилсалициловой кислоты приходится до 72%. При этом известно, что риск желудочно-кишечных кровотечений повышался в 39 раз при одновременном приеме ривароксабана, ацетилсалициловой кислоты и других НПВП [11].

Именно поэтому современные рекомендации по применению анальгетиков-антипиретиков при ОРВИ следующие.

Рекомендовано назначение ибупрофена или парацетамола пациентам с гипертермией выше 38°C, мышечными и суставными болями с жаропонижающей, болеутоляющей и противовоспалительной целью. Назначение этих препаратов длительным курсом нецелесообразно. Рекомендованы к применению у взрослых: парацетамол 325 мг до 3 раз в сутки (максимальная суточная доза – 1500 мг), ибупрофен 400 мг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза – 1200 мг), комбинированные лекарственные формы, содержащие парацетамол + ибупрофен (максимальная суточная доза парацетамола и ибупрофена в комбинированных средствах – 975 и 1200 мг соответственно) [5, 13].

Не рекомендуется назначение салициловой кислоты и ее производных.

Назначение других НПВП и противоревматических препаратов (кроме ибупрофена), а также комбинированных препаратов (кроме комбинации парацетамол + ибупрофен) также не рекомендовано вследствие возникновения возможных побочных явлений при их приеме [5].

Применение метамизола натрия должно быть значительно ограничено из-за высокого риска развития агранулоцитоза (применение данного препарата вовсе запрещено в целом ряде стран мира).

Далее необходимо разобрать насущный вопрос применения ПКС. Уже упоминалось, что при ОРВИ характерно поражение верхних дыхательных путей – эпителия носа, параназальных синусов с развитием ринореи. Вследствие постназального затекания происходит механическое раздражение ирритантных кашлевых рецепторов, также их возбуждение происходит за счет воздействия провоспалительных агентов, медиаторов воспаления и других биологических агентов, ответственных за воспаление [6], поэтому кашель при ОРВИ, как правило, непродуктивный. На наш взгляд, в этой ситуации наиболее уместен термин «неэффективный кашель», отражающий очевидную цель терапии – назначение препаратов, снижающих его выраженность, – ПКС.

Впрочем, стоит заметить, что в первые часы, сутки с появления кашля на фоне ОРВИ наиболее физиологичным методом является регидратация – частое питье теплых растворов. В случаях, когда кашель значительно ухудшает качество жизни больного (болевого синдром, нарушение сна и пр.), рекомендованы безопасные препараты периферического действия (Ренгалин®, леводропропизин) [6].

Напомним, что применение муколитиков при ОРВИ не рекомендовано, и показанием к их назначению является продуктивный кашель с отделением вязкой мокроты (поражение нижних дыхательных путей в рамках пневмонии, острого бронхита, обострения хронического бронхита/ХОБЛ) [6].

Для купирования явлений насморка применяют местные или системные деконгестанты. Для местного применения рекомендуются инстилляции оксиметазолина или ксилометазолина в течение 1–2 дней. Единственным безопасным системным деконгестантом является фенилэфрин (селективный  $\alpha_1$ -адреномиметик), однако в дозах 40–60 мг препарат способен вызывать повышение артериального давления, что требует осторожного его назначения пациентам с сопутствующей патологией ССС [5, 6].

Подсушивающим действием на слизистую оболочку полости носа, а также противокашлевым эффектом обладают антигистаминные препараты I поколения (фенирамин, хлорфенирамин), но их применение сопряжено с выраженным седативным действием, поэтому на современном этапе для лечения ОРВИ у взрослых их не рекомендуют.

Общие направления фармакотерапии ОРВИ и гриппа представлены на рис. 2.

### Профилактика ОРВИ и гриппа

Вследствие большого числа серотипов риновируса до настоящего времени не удается создать эффективную вакцину против этой инфекции, поэтому единственным действенным методом профилактики остается вакцинация противогриппозными вакцинами (инактивированными), которая позволяет снижать заболеваемость гриппом и уменьшать риск развития осложнений заболевания [14].

Введение вакцины для профилактики гриппа (инактивированной) ежегодно рекомендуется всем пациентам с высоким риском осложненного течения гриппа [14].

К группам риска осложненного течения гриппа относятся [14]:

- пациенты в возрасте 65 лет и старше;
- лица с сопутствующими хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, ССС, СД, заболеваниями почек, крови, нервной системы (эпилепсией, миопатиями и др.);
- лица с иммуносупрессией (включая ВИЧ и прием иммунодепрессантов);
- беременные;
- пациенты с морбидным ожирением (индекс массы тела  $> 40 \text{ кг/м}^2$ );
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях закрытого типа.

Вакцинация также рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа [13, 14].

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации – октябрь – первая половина ноября.

Вакцинопрофилактика гриппа проводится лицам, не имеющим противопоказаний (аллергических реакций на куриный белок и другие компоненты вакцины, а также на предыдущее введение гриппозной вакцины, острых лихорадочных состояний, обострений хронических заболеваний), вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии заболевания.

Инактивированная вакцина против гриппа может вводиться одновременно с другими инактивированными вакцинами, применяемыми в рамках национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (например, одновременно с пневмококковой вакциной).

Неспецифическая профилактика ОРВИ и гриппа включает такие санитарно-гигиенические мероприятия, как раннее выявление больных, предотвращение контактов с



Рис. 2. Направления рациональной фармакотерапии и профилактики ОРВИ и гриппа [5].



больными лицами, своевременную изоляцию заболевших пациентов, гигиеническую обработку рук, туалет слизистых носа и ротоглотки, а также регулярные проветривания помещений и избегание сквозняков.

После заболевания в течение 1 мес рекомендовано воздержаться от профилактических прививок [14].

**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. Барлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.: Бином, 2000 [Bartlett Dzh. Infektsii dykhatel'nykh putei. Per. s angl. Moscow: Binom, 2000 (in Russian)].
2. Nicholson KG. Managing influenza in primary care. Oxford: Blackwell Science, 1999.
3. 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, Klochkov OI, Gorelov AV. Acute respiratory viral infections: prospects for antiviral therapy. *Bulletin of Family Medicine*. 2009;5:4-10 (in Russian)].
4. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1). Ссылка активна на 05.02.2024 [Gripp u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2022. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1). Accessed: 05.02.2024 (in Russian)].
5. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaitsev AA, Sinopal'nikov AI.

Ratsional'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].

6. Кашель. Практическое пособие для врачей. Под ред. А.А. Зайцева, С.В. Оковитого, Е.В. Крюкова. М.: Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2015 [Kashel'. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Pod red. AA Zaitseva, SV Okovitogo, EV Kriukova. Moscow: Glavnyi voennyi klinicheskii gospiताल' im. N.N. Burdenko, 2015 (in Russian)].
7. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724\\_1?ysclid=lvdg snw2gf146320562](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=lvdg snw2gf146320562). Ссылка активна на 05.02.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724\\_1?ysclid=lvdgsnw2gf146320562](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=lvdgsnw2gf146320562). Accessed: 05.02.2024 (in Russian)].
8. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пулмонология*. 2022;32(3):295-355 [Avdeev SN, Dekhnic AV, Zaitsev AA, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):295-355 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-3-295-355
9. 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 vzglad na farmakoterapiyu obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. *Lechashchii vrach*. 2009;10:45-9 (in Russian)].
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 18 (26.10.2023). Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf). Ссылка активна на 05.02.2024 [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19. Versiya 18 (26.10.2023). Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/BMP_COVID-19_V18.pdf). Accessed: 05.02.2024 (in Russian)].
11. Fowler T, Durham C, Planton J, Edlund B. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the older adult. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2014;26(8):414-23. DOI:10.1002/2327-6924.12139
12. Bear M, Bartlett D, Evans P. Pharmacist counseling and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by older adults. *Consult Pharm*. 2017;32(3):161-8. DOI:10.4140/TCP.n.2017.161
13. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Острый бронхит. Методические указания. М. 2022 [Zaitsev AA, Leshchenko IV. Ostryi bronkhit. Metodicheskie ukazaniia. Moscow. 2022 (in Russian)].
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>. Accessed: 05.02.2024.

Статья поступила в редакцию /

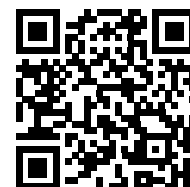
The article received:

04.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Витаминно-минеральные комплексы в помощь взрослым пациентам, часто болеющим острыми респираторными вирусными инфекциями

Д.И. Трухан<sup>✉</sup>, Н.В. Багишева

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

## Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к массовым заболеваниям, плохо контролируемым инфекциям и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом. Применение витаминно-минеральных комплексов (нутрицевтиков) для неспецифической профилактики и лечения ОРВИ переживает «вторую молодость» благодаря новым данным, накопленным во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). В рамках обзора рассмотрено возможное влияние дефицита микроэлементов селена и цинка, витаминов А, Е и С на различные аспекты течения ОРВИ: неспецифическую профилактику, лечение и реабилитацию. Проведен поиск соответствующих источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 07.04.2024. Наличие в арсенале практического врача двух форм витаминно-минерального комплекса Селцинк® на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи позволит повысить эффективность неспецифической профилактики ОРВИ в предэпидемический период, особенно у «часто болеющих ОРВИ взрослых», а также лечения ОРВИ в качестве адъювантной терапии и последующей реабилитации.

**Ключевые слова:** острые респираторные вирусные инфекции, грипп, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), нутрицевтики, Селцинк®  
**Для цитирования:** Трухан Д.И., Багишева Н.В. Витаминно-минеральные комплексы в помощь взрослым пациентам, часто болеющим острыми респираторными вирусными инфекциями. Consilium Medicum. 2024;26(3):164–171. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202749

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Vitamin-mineral complexes to help adult patients frequently suffering with acute respiratory viral infections: A review

Dmitry I. Trukhan<sup>✉</sup>, Natalya V. Bagisheva

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

## Abstract

Acute respiratory viral infections are widespread diseases, poorly controlled infections and are characterized by moderately pronounced constant growth. The use of vitamin-mineral complexes (nutraceuticals) for nonspecific prevention and treatment of acute respiratory viral infections is experiencing a “second youth” thanks to new data accumulated during the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic. As part of the review, we examined the possible impact of deficiency of the microelements selenium and zinc, vitamins A, E and C on various aspects of the course of ARVI: nonspecific prevention, treatment and rehabilitation. We searched for relevant sources in the PubMed and Scopus information databases, including the time period up to 04.07.2024. The presence in the arsenal of a practicing physician of 2 forms of the vitamin-mineral complex Selzinc® at the outpatient stage of medical care will increase the effectiveness of nonspecific prevention of ARVI in the pre-epidemic period, especially in “frequently ill adults with ARVI,” as well as the treatment of ARVI as adjuvant therapy and subsequent rehabilitation.

**Keywords:** acute respiratory viral infections, influenza, new coronavirus infection (COVID-19), nutraceuticals, Selzinc®

**For citation:** Trukhan DI, Bagisheva NV. Vitamin-mineral complexes to help adult patients frequently suffering with acute respiratory viral infections: A review. Consilium Medicum. 2024;26(3):164–171. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202749

В настоящее время известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители пяти семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пневмовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и трех семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы, герпесвирусы и бокавирус, относящийся к парвовирусам) [1, 2].

В XXI в. значимое место в структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) стали занимать коронавирусы. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, стала наиболее изучаемой респираторной вирусной инфекцией. Поиск в базе данных PubMed (от 07.04.2024) дал следующие результаты:

COVID-19 – найдено 420 618 источников (и это всего за неполных 4 года), по гриппу – найдено на запрос *grippe* – 73 318 и на запрос *influenza* – 160 252 источников (за несколько десятилетий).

В клинической практике существует собирательное понятие ОРВИ, которое включает ряд заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей вирусной этиологии [3]. В англоязычной литературе [4] часто для обозначения респираторных вирусных инфекций используется объединяющий термин «простуда» (common cold). ОРВИ относятся к массовым заболеваниям, которыми в соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения до пандемии инфекции COVID-19 ежегодно бо-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru

Багишева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: ppi100@mail.ru

<sup>✉</sup>Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Natalya V. Bagisheva – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: ppi100@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-3668-1023

лел каждый 3-й житель планеты. ОРВИ относятся к плохо контролируемым инфекциям и характеризуются умеренно выраженным постоянным ростом [3, 5].

В среднем взрослый человек переносит от 2 до 4 простуд в течение года, ребенок болеет от 6 до 9 раз.

«Часто болеющие ОРВИ взрослые» – не такое уж редкое явление в практике врача первого контакта – терапевта и врача общей практики [6, 7]. Эпидемиологических исследований частоты встречаемости данной категории пациентов нами не найдено. Однако даже клинические рекомендации не содержат однозначных ответов, как помочь таким пациентам [3, 5].

В настоящее время специфическая профилактика посредством вакцинации проводится против таких возбудителей респираторных инфекций, как грипп, коронавирусная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, пневмококковая и гемофильная инфекции. Большое число респираторных вирусов делает актуальными вопросы неспецифической профилактики ОРВИ.

В рамках более 420 тыс. сообщений только в информационной базе данных PubMed, связанных с COVID-19, учеными рассмотрены различные аспекты новой коронавирусной инфекции и получены данные, которые в дальнейшем мы можем экстраполировать и на другие ОРВИ.

Одним из перспективных направлений является применение витаминно-минеральных комплексов (нутрицевтиков) для неспецифической профилактики и адьювантной терапии, а также в реабилитационном периоде после ОРВИ. В ряде последних обзоров отмечается, что оптимальный нутритивный статус является важным фактором защиты от вирусных инфекций. Добавление ряда микроэлементов и витаминов является безопасной, эффективной и недорогой стратегией, помогающей поддерживать оптимальную иммунную функцию, с потенциалом снижения риска и последствий инфекций, включая вирусные респираторные инфекции [8–10].

В рамках обзора рассмотрено возможное влияние дефицита микроэлементов селена (Se) и цинка (Zn), витаминов А, Е и С на различные аспекты течения ОРВИ: неспецифическую профилактику, лечение и реабилитацию. Нами проведен поиск соответствующих источников в информационных базах PubMed и Scopus, включавший временной период до 07.04.2024.

**Селен.** Se является микроэлементом, имеющим большое значение для сбалансированного иммунного ответа. Se замедляет процессы старения, обладает цитопротекторными свойствами, участвует в регуляции эластичности тканей, способствует повышению активности факторов неспецифической защиты организма и препятствует развитию вторичных инфекций у пациентов. Также он влияет на активность глутатионпероксидазы, которая защищает внутриклеточные структуры от повреждающего действия свободных кислородных радикалов, образующихся как при обмене веществ, так и под влиянием внешних факторов, в том числе ионизирующего излучения [11, 12].

Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или политравма, обратно пропорционален статусу Se [13]. Se усиливает функцию цитотоксических эффекторных клеток, а также важен для поддержания созревания и функций Т-клеток, для производства антител, зависящих от Т-клеток [14]. Способность Se улучшать активность Т-клеток и цитотоксичность естественных клеток-киллеров может сделать его эффективным при вирусных заболеваниях [15].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что статус Se является ключевым фактором, определяющим реакцию хозяина на вирусные инфекции [16–18]. Основная деятельность Se в организме осуществляется за счет его присутствия в качестве компонента в структуре селенопротеинов. В его функции входят

поддержание REDOX-баланса в клетках, его антиоксидантная и противовоспалительная активность, а также регуляция стресса эндоплазматической сети. Диета с дефицитом Se может привести к потере иммунокомпетентности. Как ограничение в питании, так и подавление экспрессии селенопротеинов связаны с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, интерлейкина (ИЛ)-1 $\beta$ , ИЛ-6 и фактора некроза опухолей  $\alpha$ , в различных тканях, включая легочную ткань и респираторный тракт в целом [19].

Глутатионпероксидаза 1 является одним из селенопротеинов, наиболее подверженных дефициту Se [20]. Учитывая, что вирусная инфекция усиливает окислительный стресс, глутатионпероксидаза 1 представляет собой ключевую защиту от активных форм кислорода, продуцируемых в ответ на различные вирусные инфекции [21]. Предполагается, что Se влияет на реакцию хозяина на РНК-вирусы, а также на молекулярные механизмы, с помощью которых Se и селенопротеины модулируют взаимосвязанный окислительно-восстановительный гомеостаз, стрессовую и воспалительную реакции.

В период пандемии COVID-19 статус Se предлагается рассматривать как один из нескольких факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в тех группах населения, где потребление Se неоптимально или низко [22].

Участие Se в ингибировании активации транскрипционного фактора способствует уменьшению интенсивности воспаления. При вирусных инфекциях селенопротеины ингибируют ответы интерферона (ИФН) I типа, модулируют пролиферацию Т-клеток и окислительный «взрыв» в макрофагах, а также ингибируют вирусные активаторы транскрипции [23, 24]. Потенциально кодируемые вирусами селенопротеины идентифицированы с помощью компьютерного анализа в различных вирусных геномах, таких как ВИЧ-1, вирус японского энцефалита (JEV) и вирус гепатита С [22].

Таким образом, адекватное потребление Se помогает предотвратить некоторые нарушения обмена веществ и обеспечивает защиту от вирусных инфекций [25].

Исследования, проведенные в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), показали наличие дефицита Se почти у 1/2 пациентов с COVID-19 [14, 26, 27]. В немецком исследовании [13] статус Se оказался значительно выше в образцах от выживших пациентов с COVID-19 по сравнению с умершими. Низкая концентрация Se, селенопротеина Р подтверждает более интенсивное формирование свободных радикалов в организме. Применение Se ослабляет вызванный вирусом окислительный стресс, гиперергические воспалительные реакции и дисфункцию иммунной системы, что улучшает исход инфекции SARS-CoV-2 [28].

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, именно селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [29, 30]. В рассмотренных обзорах витаминно-минеральных комплексах Селцинк Плюс® и Селцинк Ультра Флю® Se представлен в виде селенита натрия.

## Цинк

Известно, что Zn играет центральную роль в иммунной системе: пациенты с дефицитом Zn имеют повышенную восприимчивость к различным патогенам. Дефицит Zn в организме часто обусловлен мальабсорбцией и повышенными потерями в желудочно-кишечном тракте, а также недостаточным его поступлением с пищей [31].

К настоящему времени установлено, что Zn влияет на множество аспектов иммунной системы, от кожного барьера до регуляции генов в лимфоцитах. Zn имеет решающее значение для нормального развития и функционирования клеток, опосредующих неспецифический иммунитет, таких как нейтрофилы и естественные клетки-киллеры. Дефицит Zn влияет на развитие приобретенного иммунитета, препятствуя как росту, так и некоторым функциям Т-лимфоцитов (активация, выработка Th1-цитокинов и помощь В-лимфоцитам) [32, 33].

Дефицит Zn изменяет клеточные функции, влияющие на иммунный ответ, например, поражает клетки Th1 и вместе с ним выработку ИЛ-1, 2, 4 и ИФН- $\alpha$ , нарушая баланс Th1/Th2-профилей, которые влияют на изменение изотипа с CD4+ на CD8+ [34]. Сигналы Zn индуцируют толерогенные дендритные клетки путем подавления экспрессии MHC-II (главного комплекса гистосовместимости), усиления PD-L1 (лиганд запрограммированной смерти 1), подавляя провоспалительные клетки Th17 и Th9 за счет генерации Treg [34]. Аналогично нарушаются развитие В-лимфоцитов и выработка антител, особенно иммуноглобулина класса G [33, 34].

Zn участвует в развитии и функционировании клеток, участвующих в регуляции врожденного иммунитета, таких как моноциты, нейтрофилы, дендритные клетки и NK-клетки, а его дефицит влияет на функцию клеток и выработку антител [35]. Дефицит Zn негативно влияет на макрофаги, что может привести к нарушению регуляции внутриклеточного уничтожения, продукции цитокинов и фагоцитоза. Zn влияет на клеточные функции, такие как репликация ДНК, транскрипция РНК, клеточное деление и апоптоз, а также активация клеток. Важным моментом является действие Zn как антиоксиданта, а также его участие в метаболизме и стабилизации клеточных мембран [36–38].

Эпителиальный барьер легких первым подвергается воздействию респираторных вирусов. Показано, что дефицит Zn изменяет функцию эпителиального барьера посредством позитивной регуляции ИФН- $\alpha$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , но также усиливает передачу сигналов FasR (апоптотный антиген 1) и апоптоз [39].

Таким образом, введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную, в частности у пациентов пожилого возраста, лиц с ослабленным иммунитетом, коморбидных пациентов [40]. В контексте вирусных инфекций известно, что Zn способен ингибировать РНК-полимеразу, необходимую для репликации РНК-вирусов [41], а дефицит, напротив, предрасполагает пациентов к вирусным инфекциям [37], таким как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), ВИЧ вследствие снижения противовирусного иммунитета [37].

Установлено, что добавки Zn существенно сокращают продолжительность симптомов ОРВИ (на 47%). При приеме элементарного Zn в дозе 50 мг в день отмечены положительные результаты в отношении уровня С-реактивного белка [42].

Установлено, что Zn может синергетически действовать при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, что продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, ВИЧ и SARS-CoV-1. Эффективность Zn против ряда видов вирусов в основном реализуется через физические процессы, такие как прикрепление вируса, инфицирование и снятие оболочки. Zn может также защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку. С другой стороны, установлено, что Zn может ингибировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и

РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гриппа и гепатита С, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которому относится SARS-CoV-2 [43, 44].

Zn модулирует противовирусный и антибактериальный иммунитет, а также регулирует воспалительный ответ [19]. Показано, что обработка Zn клеток, инфицированных риновирусом, увеличивает продукцию ИФН- $\alpha$  лейкоцитами и улучшает противовирусную активность [45].

Повышение противовирусного иммунитета за счет Zn также может происходить за счет:

- усиления выработки ИФН- $\alpha$  и увеличения его противовирусной активности. Zn обладает противовоспалительной активностью, подавляя передачу сигналов транскрипционного фактора и модулируя функции регуляторных Т-клеток (Treg);
- снижения риска сочетанной бактериальной инфекции за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и барьерной функции респираторного эпителия;
- прямого антибактериального действия Zn против *Streptococcus pneumoniae* [45].

Статус Zn также тесно связан с факторами риска тяжелого течения ОРВИ, гриппа и COVID-19, включая пожилой возраст/старение, иммунную недостаточность, ожирение, сахарный диабет (СД) и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита Zn [45–49].

Способность Zn повышать врожденный и адаптивный иммунитет в ходе вирусной инфекции [50] может быть полезной стратегией для снижения глобального бремени инфекций респираторного тракта, в том числе и COVID-19, среди пожилых людей, коморбидных пациентов и других групп риска [51, 52].

В систематическом обзоре подчеркнуты необходимость контроля уровня Zn в организме, целесообразность раннего выявления его дефицита, а также поддержания его гомеостаза в организме для укрепления иммунной системы в периоды сезонных ОРВИ, гриппа и коронавируса.

Комбинация Se и Zn оказывает наиболее выраженное положительное влияние на иммуномодуляцию при ОРВИ среди микроэлементов [52]. При тяжелом течении COVID-19 уровни Zn и Se не только регулируют иммунный ответ макроорганизма, но и изменяют вирусный геном [53].

В рекомендациях международной группы экспертов [54] отмечается, что достаточное поступление Zn и Se необходимо для устойчивости к вирусным респираторным инфекциям, в том числе и к новой коронавирусной инфекции. Лица в группах высокого риска должны иметь высокий приоритет в отношении этой нутритивной адъювантной терапии, которую следует начинать до введения специфических и поддерживающих медицинских мер [54].

## Витамин А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам. Он играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах (вследствие большого количества ненасыщенных связей), участвует в синтезе мукополисахаридов, белков, липидов. Термин «витамин А» охватывает группу химически родственных органических соединений, которая включает ретинол, ретиналь, ретиноевую кислоту и ее производные (ретиноиды), несколько провитаминов (предшественников) каротиноидов, в первую очередь  $\beta$ -каротин.

Витамин А играет роль в 1-й линии защиты от инвазии патогенов, способствуя секреции муцина и участвуя в качестве промотора морфологии и дифференцировки клеток, особенно в респираторном и кишечном эпителии. Дефицит витамина А снижает врожденный иммунный ответ, влияя на механическую барьерную функцию эпителия, и усиливает респираторные и кишечные инфекции [55].

Продукция муцина в эпителии кишечника и бронхолегочной системы регулируется ретиноевой кислотой; следовательно, добавление витамина А в умеренных дозах улучшает целостность барьера [56].

Ретиноевая кислота индуцирует гуморальный ответ Th2-клеток через антигенпрезентирующие клетки и участвует в поддержании иммунной защиты и толерантности кишечника через свой ядерный рецептор RAR и через киназные сигнальные каскады. Нормальный уровень ретиноевой кислоты способствует:

- дифференцировке иммунных клеток, что приводит к сбалансированной популяции противовоспалительных Treg и провоспалительных эффекторных Т-клеток, которые могут продуцировать ИФН- $\gamma$ ;
- дифференцировке дендритных клеток, презентующих антигены CD4+ Т-клеткам, которые индуцируют воспалительные реакции Th17 и секретируют ИЛ-17;
- стимулированию Treg за счет снижения секреции ИЛ-6 при невоспалительных состояниях, что отрицательно регулирует ответ Th17 и предотвращает чрезмерную иммунную реакцию [57].

Дефицит витамина А изменяет фагоцитарную и бактерицидную активность других клеток врожденной иммунной системы, таких как нейтрофилы и макрофаги; подобная ситуация приводит к дальнейшему воспалению. В этих случаях снижаются количество и активность лимфоидных клеток, например, естественных клеток-киллеров, что может привести к неэффективному противовирусному ответу [56].

В немецком проспективном многоцентровом наблюдательном перекрестном исследовании у пациентов с COVID-19 отмечены значительно сниженные уровни витамина А в плазме, в значительной степени связанные с острым респираторным дистресс-синдромом и повышенной смертностью [58]. В бразильском исследовании [59] у пациентов с легкой и критической формой COVID-19 уровень ретинола оказался ниже, чем у здоровых людей из контрольной группы ( $p=0,03$ ).

При кори связанный с ней дефицит витамина А увеличивает тяжесть заболевания, а своевременное введение добавок во время выздоровления снижает смертность и ускоряет выздоровление [56]. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что дети с субклиническим дефицитом витамина А чаще страдают рецидивирующими респираторными инфекциями [60, 61].

## Витамин Е

Витамин Е оказывает антиоксидантное действие и взаимодействует с фактором транскрипции Nrf-2, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена [62].

Витамин Е играет важную роль в иммуномодуляции и ингибировании продукции провоспалительных цитокинов [63, 64], а также поддерживает функции, опосредованные Т-клетками, оптимизацию ответа Th1 и подавление ответа Th2 [65].

В американском рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [66] добавление 200 МЕ витамина Е в день продемонстрировало защитный эффект добавок витамина Е при респираторных инфекциях, особенно при простуде.

## Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует в поддержании ряда функций организма, а также имеет ведущее значение в окислительно-восстановительных реакциях, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям;

улучшает абсорбцию железа. Хотя его основной формой в организме является аскорбат, он действует как ко-субстрат для нескольких ферментов и антиоксидантов [67].

В метаанализе американских ученых [68] показано, что добавки витамина С снижают риск ОРВИ (отношение рисков 0,96; 95% доверительный интервал 0,93–0,99;  $p=0,01$ ) и сокращают продолжительность симптомов (разница в процентах: -9% (95% доверительный интервал -16–-2%;  $p=0,014$ ).

Витамин С уменьшает выраженность обострения инфекций дыхательных путей, восстанавливая дисфункциональный эпителиальный барьер легких: снижение заболеваемости простудой и уменьшение продолжительности простудных заболеваний при регулярном приеме витамина С отмечено в ряде клинических исследований [69–71].

Исследователи из США [72] отметили, что интенсивные физические нагрузки у профессиональных спортсменов увеличивают риск инфекций верхних дыхательных путей, однако продолжительность симптомов простуды уменьшает применение таблеток с витамином С и Zn. Британские ученые [73] предполагают, что высокое потребление витамина С защищает и от сердечно-сосудистых заболеваний.

В обзоре ученых из Южной Кореи [14] указывается, что введение витамина С увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа.

Австралийские ученые отмечают, что в дебюте ОРВИ пероральный прием витамина С может сократить продолжительность симптомов, включая лихорадку, боль в груди, озноб, миалгию и артралгию. Это также может снизить частоту госпитализаций и продолжительность пребывания в больнице. У лиц, поступивших в больницу с внебольничной пневмонией, витамин С может улучшить дыхательную функцию при тяжелом течении [74].

В китайском метаанализе [75] отмечено, что дополнительные дозы витамина С могут принести пользу некоторым пациентам, которые заболевают простудой, несмотря на ежедневный прием добавок витамина С. В частности, выявлено достоверное сокращение продолжительности простуды и облегчение ряда симптомов: боль в грудной клетке, лихорадка, озноб. Снижение тяжести простуды на 15% при дополнительном приеме витамина С по сравнению с плацебо отмечено и в недавно опубликованном метаанализе [76].

Таким образом, витамин С обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действиями, что делает его потенциальным адьювантным терапевтическим вариантом при лечении ОРВИ и COVID-19 [77, 78].

## Обсуждение

Ключевые диетические компоненты, рассмотренные в обзоре микроэлементы Se и Zn, витамины (А, Е, С) обладают хорошо зарекомендовавшим себя иммуномодулирующим действием, которое помогает при ОРВИ и других инфекционных заболеваниях [79–83].

В нескольких клинических исследованиях продемонстрировано, что недостаточность Se и Zn изменяет иммунную систему и увеличивает уязвимость к ОРВИ и другим вирусным инфекциям. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также способны модифицировать вирусный геном [84].

В обзоре международной исследовательской группы [85] отмечается, что имеющиеся теоретические и клинические данные наглядно демонстрируют, что витамины и микроэлементы играют важную и взаимодополняющую роль в поддержании иммунной системы. Авторы рекомендуют организаторам здравоохранения включать стратегии пи-

тания в свои рекомендации для улучшения общественного здоровья. Нутрицевтики могут оптимизировать способность иммунной системы предотвращать и контролировать патогенные вирусные инфекции [86–88], проявлять противовирусную способность либо напрямую (вступая в защитный механизм, вмешиваясь в вирусы-мишени), либо косвенно (активируя клетки, связанные с адаптивной иммунной системой) [89, 90].

В Национальном Консенсусе 2020 г. «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [91] отмечается, что считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, Se, Zn и др.) и витамины А, Е, С. В период пандемии COVID-19 на федеральном портале «Стопкоронавирус» отмечено, что среди пожилых людей с СД, ожирением, частыми простудами и хроническими болезнями легких, печени или злоупотребляющих алкоголем дефицит Zn и Se наблюдается у 60–80%, в этой связи рекомендовано для профилактики инфицирования и тяжелого течения COVID-19 принимать в течение 3 мес в умеренных дозах микроэлементы Zn (5–10 мг/сут) и Se (50 мкг).

Приведенные в обзоре данные позволяют рекомендовать определение в предэпидемический период у «часто болеющих ОРВИ взрослых» уровней Zn, Se и витаминов А, С, Е и при сниженном уровне этих компонентов рассмотреть вопрос о назначении витаминно-минеральных комплексов с целью ликвидации дефицита основных микронутриентов. Кроме этого, в исследованиях новой коронавирусной инфекции продемонстрированы эффективность и безопасность применения микроэлементов и витаминов в качестве адъювантной терапии при COVID-19 [14, 28, 53]. В этой связи обоснован прием витаминно-минеральных комплексов и в период эпидемического подъема заболеваемости, и непосредственно при клинических проявлениях ОРВИ.

### Выбор витаминно-минерального комплекса

В качестве средства для неспецифической профилактики в предэпидемический период, а также в восстановительном/реабилитационном периоде можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный комплекс Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic), в состав таблетки которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности: Se – 50 мкг, Zn – 8 мг, β-каротин – 4,8 мг, витамин Е – 23,5 мг, витамин С – 200 мг. Эффекты Селцинк Плюс® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е.

В период эпидемического подъема заболеваемости и комплексном лечении сезонных ОРВИ и гриппа перспективно в качестве адъювантной терапии применение новой формы препарата Селцинк® компании PRO.MED.CS Praha a. s. – Селцинк Ультра Флю®, которая характеризуется повышенным содержанием Zn и витамина С. В состав таблетки Селцинк Ультра Флю® входят: Se – 50 мкг; Zn – 20 мг; витамин С – 225 мг.

Эффекты нутрицевтиков линейки Селцинк® обусловлены свойствами входящих в состав препарата микроэлементов: Se и Zn, а также важных витаминов А, С и Е. Селцинк Плюс® более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке России. Селцинк Плюс® длительное время успешно применяется в составе дополнительной терапии для профилактики и лечения эректильной дисфункции, лечения мужского бесплодия, хронических заболеваний органов мочевыделительной системы и для профилактики онкологических заболеваний (рак простаты, карцинома шейки матки, рак молочных желез), облегчает симптомы урогенитальной атрофии у женщин в климактерии.

В последние годы препараты линейки Селцинк® успешно применяются с целью неспецифической профилактики [92–94] и лечения [2, 95–98] ОРВИ, а также в реабилитационном периоде [92, 99, 100].

### Дополнительные методы

Витаминно-минеральные комплексы, безусловно, могут помочь «часто болеющим ОРВИ взрослым», имеющим сниженные уровни основных микроэлементов и витаминов, играющих важную и взаимодополняющую роль в поддержке иммунной системы. Другим пациентам из данной категории может потребоваться другой метод неспецифической профилактики.

Перспективное направление неспецифической профилактики ОРВИ может быть связано с синдромом повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), который является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. [101].

Эпителий бронхолегочной системы и кишечный эпителий имеют единое общее эмбриональное происхождение из энтодермы. Они представлены однослойным цилиндрическим эпителием, включающим слизистые (бокаловидные) клетки. И тот, и другой функционально сходны, имеют контакт с внешней средой и осуществляют функцию первичной защиты от чужеродных антигенов, токсинов, бактерий и вирусов, выполняя ключевую роль во врожденном и приобретенном иммунитете [102]. В настоящее время активно изучаются возможные связи между заболеваниями бронхолегочной системы и патологией кишечника. Так, предложена концепция общего происхождения этих воспалительных заболеваний дыхательной системы и кишечника, в которой указывается на определенную роль общих генетических факторов, нарушений бронхолегочного и кишечного эпителиального барьера из-за потери целостности плотных контактов, аналогичный профиль цитокинов (TNF-α, IL-6) и нарушений микробиома [103].

На сегодняшний день из препаратов, доказанно действующих на кишечную проницаемость, доступным является только ребамипид. Применение ребамипида не только защищает слизистые оболочки от повреждающего воздействия различных агентов, но и способствует восстановлению эпителиоцитов и заживлению возникших повреждений. Этот эффект ребамипида может оказаться чрезвычайно востребованным и полезным для защиты слизистых оболочек дыхательных путей [104].

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в России в 2016 г., – GMP генерик ребамипида Ребагит® (компании PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта, что способствовало включению ребамипида в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России (Ассоциация ревматологов России, Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Российское общество по изучению боли, Ассоциация травматологов-ортопедов России и др.), препарат и рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний, для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов и антигемостатических препаратов (антиагрегантов и антикоагулянтов).

В настоящее время наиболее перспективной является оценка в реальной клинической практике частоты и клинического течения ОРВИ у пациентов с коморбидной патологией, по поводу которой пациентам может быть назначен ребамипид (Ребагит®).

### Заключение

Представленные в обзоре данные демонстрируют позитивную роль витаминно-минеральных комплексов для неспецифической профилактики, адъювантной терапии клинических проявлений и на этапе реабилитации после перенесенной вирусной инфекции. Наличие в арсенале практического врача двух форм витаминно-минерального комплекса Селцинк® на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи позволит повысить эффективность неспецифической профилактики ОРВИ в предэпидемический период, особенно у «часто болеющих ОРВИ взрослых», а также лечения ОРВИ в качестве адъювантной терапии и последующей реабилитации.

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

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

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

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

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

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

### Литература/References

1. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных пульмонологических симптомов и синдромов. СПб: СпецЛит, 2019. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166>. Ссылка активна на 15.03.2024 [Trukhan DI, Filimonov SN. *Differentsialnyi diagnoz osnovnykh pul' monologicheskikh simptomov i sindromov*. Saint-Petersburg: SpecLit, 2019. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41392166>/ Accessed: 15.03.2024 (in Russian)].
2. Трухан Д.И., Викторова И.А., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*. 2023;30(1-2):136-45 [Trukhan DI, Viktorova IA, Ivanova DS, Goloshubina VV. *Acute respiratory viral infections: possibilities of vitamin and mineral complexes in treatment, prevention and rehabilitation*. *Farmateka*. 2023;30(1-2):136-45 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2023.1-2.136-145
3. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1). Ссылка активна на 15.03.2024 [Clinical recommendations. *Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults*. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/724_1). Accessed: 15.03.2024 (in Russian)].
4. Eccles R. Common cold. *Front Allergy*. 2023;4:1224988. DOI:10.3389/falgy.2023.1224988
5. Клинические рекомендации. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ). 2021. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2). Ссылка активна на 15.03.2024 [Clinical recommendations. *Acute respiratory viral infection (ARVI)*. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2). Accessed: 15.03.2024 (in Russian)].

6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. *Врач*. 2014;8:44-7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>. Ссылка активна на 15.03.2024 [Trukhan DI, Tarasova LV. Osobennosti kliniki i lecheniia ostrokh respiratornykh virusnykh infekcii v praktike vracha-terapevta. *Vrach*. 2014;8:44-7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21905156>. Accessed: 15.03.2024 (in Russian)].
7. Трухан Д.И., Мазуров А.Л., Речупова Л.А. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения в практике терапевта. *Терапевтический архив*. 2016;11:76-82 [Trukhan DI, Mazurov AL, Rechupova LA. Ostrye respiratornyye virusnyye infekcii: aktualnye voprosy diagnostiki, profilaktiki i lecheniia v praktike terapevta. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;11:76-82 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2016881176-82
8. Berger MM, Herter-Aeberli I, Zimmermann MB, et al. Strengthening the immunity of the Swiss population with micronutrients: A narrative review and call for action. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;43:39-48. DOI:10.1016/j.clnesp.2021.03.012.
9. Calder PC, Ortega EF, Meydani SN, et al. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr*. 2022;13(5):S1-S26. DOI:10.1093/advances/nmac052
10. Eggersdorfer M, Berger MM, Calder PC, et al. Perspective: Role of Micronutrients and Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids for Immune Outcomes of Relevance to Infections in Older Adults-A Narrative Review and Call for Action. *Adv Nutr*. 2022;13(5):1415-30. DOI:10.1093/advances/nmac058
11. Martinez SS, Huang Y, Acuna L, et al. Role of Selenium in Viral Infections with a Major Focus on SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1):280. DOI:10.3390/ijms23010280
12. Barchielli G, Capperucci A, Tanini D. The Role of Selenium in Pathologies: An Updated Review. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(2):251. DOI:10.3390/antiox11020251
13. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(7):2098. DOI:10.3390/nu12072098
14. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules*. 2020;25(22):5346. DOI:10.3390/molecules25225346
15. Duntas LH, Benvenega S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015;48(3):756-75. DOI:10.1007/s12020-014-0477-6
16. Beck MA, Nelson HK, Shi Q, et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J*. 2001;15(8):1481-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11387264/>
17. Taylor EW, Radding W. Understanding selenium and glutathione as antiviral factors in COVID-19: does the viral Mpro protease target host selenoproteins and glutathione synthesis? *Front Nutr*. 2020;7:143. DOI:10.3389/fnut.2020.00143
18. Khatiwada S, Subedi A. A mechanistic link between selenium and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Curr Nutr Rep*. 2021;10(2):125-36. DOI:10.1007/s13668-021-00354-4
19. Avery JC, Hoffmann PR. Selenium, Selenoproteins, and Immunity. *Nutrients*. 2018;10(9):1203. DOI:10.3390/nu10091203
20. Seale LA, Torres DJ, Berry MJ, Pitts MW. A role for selenium-dependent GPX1 in SARS-CoV-2 virulence. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:447-8. DOI:10.1093/ajcn/nqaa177
21. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémati M, Massaad C, Nuss P, Benoliel JJ, Becker C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(9):515-6. DOI:10.1038/s41577-020-0407-1
22. Tomo S, Saikiran G, Banerjee M, Paul S. Selenium to selenoproteins – role in COVID-19. *EXCLI J*. 2021;20:781-91. DOI:10.17179/excli2021-3530
23. Schomburg L. Selenium Deficiency in COVID-19-A Possible Long-Lasting Toxic Relationship. *Nutrients*. 2022;14(2):283. DOI:10.3390/nu14020283
24. Schomburg L. Selenoprotein P – Selenium transport protein, enzyme and biomarker of selenium status. *Free Radic Biol Med*. 2022;191:150-63. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.022
25. Lima LW, Nardi S, Santoro V, Schiavon M. The Relevance of Plant-Derived Se Compounds to Human Health in the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic Era. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7):1031. DOI:10.3390/antiox10071031
26. Im JH, Je YS, Baek J, et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;100:390-3. DOI:10.1016/j.ijid.2020.08.018
27. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N, et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res*. 2021;1-6. DOI:10.1007/s12011-021-02797-w
28. Rayman MP, Taylor EW, Zhang J. The relevance of selenium to viral disease with special reference to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Proc Nutr Soc*. 2022;1-12. DOI:10.1017/S0029665122002646
29. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses*. 2020;143:109878. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109878
30. Liu X, Yin S, Li G. Effects of selenium supplement on acute lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 1997;31(6):358-61.
31. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(3):371-82. DOI:10.1177/0884533615570376
32. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(2 Suppl):447S-63S. DOI:10.1093/ajcn/68.2.447S
33. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2008;56(1):15-30. DOI:10.1007/s00005-008-0003-8
34. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients*. 2017;9(12):1286. DOI:10.3390/nu9121286
35. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-kappaB signaling. *Inflammopharmacology*. 2017;25(1):11-24. DOI:10.1007/s10787-017-0309-4
36. Kirkl G, Hamdi Muz M, Seçkin D, et al. Antioxidant effect of zinc picolinate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2008;102(6):840-4. DOI:10.1016/j.rmed.2008.01.010
37. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR, et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res*. 2021;14:527-50. DOI:10.2147/JIR.S295377.
38. Li J, Cao D, Huang Y, et al. Zinc Intakes and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Front Nutr*. 2022;9:798078. DOI:10.3389/fnut.2022.798078
39. Bao S, Knoell DL. Zinc modulates cytokine-induced lung epithelial cell barrier permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(6):L1132-41. DOI:10.1152/ajplung.00207.2006
40. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, et al. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77(5):1373-88. DOI:10.1111/all.15136
41. Kaushik N, Subramani C, Anang S, et al. Zinc salts block hepatitis E virus replication by inhibiting the activity of viral RNA-dependent RNA polymerase. *J Virol*. 2017;91(21):e00754-17. DOI:10.1128/JVI.00754-17
42. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*. 2021;13(4):1261. DOI:10.3390/nu13041261
43. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(5):3261-7.
44. Scarpellini E, Balsiger LM, Maurizi V, et al. Zinc and gut microbiota in health and gastrointestinal disease under the COVID-19 suggestion. *Biofactors*. 2022;48(2):294-306. DOI:10.1002/biof.1829
45. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26. DOI:10.3892/ijmm.2020.4575.
46. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis*. 2020;100:343-9. DOI:10.1016/j.ijid.2020.09.014
47. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19. Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:1712. DOI:10.3389/fimmu.2020.01712
48. Tomasa-Irriuguible T-M, Bielsa-Berrocal L, Bordejé-Laguna L, et al. Low levels of few micronutrients may impact COVID-19 disease progression: an observational study on the first wave. *Metabolites*. 2021;11(9):565. DOI:10.3390/metabo11090565
49. Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания/патологические состояния органов дыхания. *Медицинский совет*. 2022;16(18):154-61. [Trukhan DI. New coronavirus infection (COVID-19) and respiratory diseases/pathological conditions. *Medical Council*. 2022;16(18):154-61 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-18-154-161
50. Rahman MT, Idris SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? *Biol Trace Elem Res*. 2021;199(2):550-8. DOI:10.1007/s12011-020-02194-9
51. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN*. 2020;38:65-6. DOI:10.1016/j.clnesp.2020.06.003
52. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(11):e047474. DOI:10.1136/bmjopen-2020-047474
53. Engin AB, Engin ED, Engin A. Can iron, zinc, copper and selenium status be a prognostic determinant in COVID-19 patients? *Environ Toxicol Pharmacol*. 2022;95:103937. DOI:10.1016/j.etap.2022.103937
54. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8):2358. DOI:10.3390/nu12082358
55. Huang Z, Liu Y, Qi G, et al. Role of vitamin A in the immune system. *J Clin Med*. 2018;7(9):258. DOI:10.3390/jcm7090258
56. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV-2. *Br J Nutr*. 2021;126(11):1663-72. DOI:10.1017/S0007114521000246
57. Elmadfa I, Meyer AL. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19:1100-15. DOI:10.2174/1871530319666190529101816
58. Tepas PR, Vollenberg R, Fobker M, et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients*. 2021;13(7):2173. DOI:10.3390/nu13072173
59. Carvalho MCDC, Araujo JKCP, da Silva AGCL, et al. Retinol Levels and Severity of Patients with COVID-19. *Nutrients*. 2023;15(21):4642. DOI:10.3390/nu15214642
60. Zhang Y, Du Z, Ma W, et al. Vitamin A status and recurrent respiratory infection among Chinese children: a nationally representative survey. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020;29:566-76. DOI:10.6133/apjcn.202009\_29(3).0016
61. Abdelkader A, Wahba AA, El-Tonsy M, et al. Recurrent respiratory infections and vitamin A levels: a link? It is cross-sectional. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(33):e30108. DOI:10.1097/MD.00000000000030108
62. Iddir M, Brito A, Dingo G, et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020;12(6):1562. DOI:10.3390/nu12061562
63. Ebrahimzadeh-Attari V, Panahi G, Hebert JR, et al. Nutritional approach for increasing public health during pandemic of COVID-19: A comprehensive review of antiviral nutrients and nutraceuticals. *Health Promot Perspect*. 2021;11(2):119-36. DOI:10.34172/hpp.2021.17
64. Tavakol S, Seifalian AM. Vitamin E at a high dose as an anti-ferroptosis drug and not just a supplement for COVID-19 treatment. *Biotechnol Appl Biochem*. 2022;69(3):1058-60. DOI:10.1002/bab.2176



65. Lai YJ, Chang HS, Yang YP, et al. The role of micronutrient and immunomodulation effect in the vaccine era of COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2021;84(9):821-6. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000587
66. Meydani SN, Leka LS, Fine BC, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:828-36. DOI:10.1001/jama.292.7.828
67. Figueroa-Méndez R, Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol.* 2015;6:397. DOI:10.3389/fphys.2015.00397
68. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021;6(1):e003176. DOI:10.1136/bmjgh-2020-003176
69. Van Straten M, Josling P. Preventing the common cold with a vitamin C supplement: a double-blind, placebo-controlled survey. *Adv Ther.* 2002;19:151-9. DOI:10.1007/BF02850271
70. Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2014;6:2572-83. DOI:10.3390/nu6072572
71. Kim TK, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: randomised controlled trial. *BMJ Mil Health.* 2022;168:117-23. DOI:10.1136/bmjilitary-2019-001384
72. Swain RA, Kaplan B. Upper respiratory infections: treatment selection for active patients. *Phys Sportsmed.* 1998;26(2):85-96. DOI:10.3810/psm.1998.02.944
73. Khaw KT, Woodhouse P. Interrelation of vitamin C, infection, haemostatic factors, and cardiovascular disease. *BMJ.* 1995;310(6994):1559-63. DOI:10.1136/bmj.310.6994.1559
74. Schloss J, Lauche R, Harnett J, et al. Efficacy and safety of vitamin C in the management of acute respiratory infection and disease: A rapid review. *Adv Integr Med.* 2020;7(4):187-91. DOI:10.1016/j.aimed.2020.07.008
75. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1837634. DOI:10.1155/2018/1837634
76. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C reduces the severity of common colds: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2023;23(1):2468. DOI:10.1186/s12889-023-17229-8
77. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep.* 2020;72(6):1517-28. DOI:10.1007/s43440-020-00176-1
78. Uddin MS, Millat MS, Baral PK, et al. The protective role of vitamin C in the management of COVID-19: A Review. *J Egypt Public Health Assoc.* 2021;96(1):33. DOI:10.1186/s42506-021-00095-w
79. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020;3(1):74-92. DOI:10.1136/bmjnp-2020-000085
80. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021;143:1-9. DOI:10.1016/j.maturitas.2020.08.003
81. Kumar P, Kumar M, Bedi O, et al. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology.* 2021;1-16. DOI:10.1007/s10787-021-00826-7
82. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients.* 2020;12(9):2738. DOI:10.3390/nu12092738
83. Cámara M, Sánchez-Mata MC, Fernández-Ruiz V, et al. A Review of the Role of Micronutrients and Bioactive Compounds on Immune System Supporting to Fight against the COVID-19 Disease. *Foods.* 2021;10(5):1088. DOI:10.3390/foods10051088
84. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S, et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem.* 2021;1-11. DOI:10.1007/s12291-021-00961-6
85. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal Nutritional Status for a Well-Functioning Immune System Is an Important Factor to Protect against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(4):1181. DOI:10.3390/nu12041181
86. Alkhatib A. Antiviral Functional Foods and Exercise Lifestyle Prevention of Coronavirus. *Nutrients.* 2020;12(9):2633. DOI:10.3390/nu12092633
87. Pecora F, Persico F, Argentiero A, et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients.* 2020;12(10):3198. DOI:10.3390/nu12103198
88. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):367-82. DOI:10.1016/j.dsx.2020.04.015
89. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, et al. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med.* 2020;18(1):415. DOI:10.1186/s12967-020-02594-4
90. Zelka FZ, Kocatürk RR, Özcan ÖÖ, Karahan M. Can Nutritional Supports Beneficial in Other Viral Diseases Be Favorable for COVID-19? *Korean J Fam Med.* 2022;43(1):3-15. DOI:10.4082/kjfm.20.0134
91. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshichin VL, et al. Osobennosti vedeniia komorbidnykh patciентов v period pandemii novoi koronavirusnoi infekcii (COVID-19). Nacionalnyi Konsensus 2020. *Kardiovaskuliarnaia terapiya i profilaktika.* 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
92. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. *Фарматека.* 2021;10:34-45 [Trukhan DI, Davydov EL. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on non-specific prevention. *Farmateka.* 2021;28(10):34-45 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.10.34-45
93. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А., Чусов И.С. Возможности терапевта в профилактике и на реабилитационном этапе после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) коморбидных пациентов с артериальной гипертензией. *Клинический разбор в общей медицине.* 2021;5:6-15 [Trukhan DI, Davydov EL, Chusova NA, Chusov IS. Opportunities of the therapist in prevention and at the rehabilitation stage after new coronavirus infection (COVID-19) in comorbid patients with arterial hypertension. *Clinical review for general practice.* 2021;5:6-15 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2021.2.5.00064
94. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Чусова Н.А. Нутрицевтики в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине.* 2021;7:21-34 [Trukhan DI, Davydov EL, Chusova NA. Nutriceutics in prevention, treatment and at the stage of rehabilitation after new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice.* 2021;7:21-34 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2021.2.7.00085
95. Трухан Д.И., Турутина Н.М. Витаминно-минеральные комплексы в лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине.* 2022;6:52-60 [Trukhan DI, Turutina NM. Vitamin and mineral complexes in the treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice.* 2022;6:52-60 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2022.3.6.00177
96. Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А., Андрианов А.И. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(8):42-5 [Popova EN, Ponomareva LA, Chinova AA, Andrianov AI. Multifaceted approach to treatment of acute respiratory viral infections. *Clinical review for general practice.* 2023;4(8):42-5 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2023.4.8.00330
97. Попова Е.Н., Митькина М.И., Чинова А.А., Пономарева Л.А. Роль витаминов и микроэлементов в профилактике и лечении бронхолегочных заболеваний у взрослых. *Клинический разбор в общей медицине.* 2023;4(2):36-42 [Popova EN, Mitkina MI, Chinova AA, Ponomareva LA. The role of vitamins and minerals in prevention and treatment of bronchopulmonary diseases in adults. *Clinical review for general practice.* 2023;4(2):36-42 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2023.4.2.00202
98. Трухан Д.И., Рожкова М.Ю., Иванова Д.С., Голошубина В.В. Сезон простуд: возможности витаминно-минеральных комплексов в профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций. *Фарматека.* 2024;31(1):138-48 [Trukhan DI, Rozhkova MYu, Ivanova DS, Goloshubina VV. Cold season: the potential of vitamin-mineral complexes in the prevention and treatment of acute respiratory viral infections. *Farmateka.* 2024;31(1):138-48 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2024.1.138-148
99. Трухан Д.И. Коморбидный пациент на терапевтическом приеме в период пандемии COVID-19. Актуальные аспекты реабилитационного периода. *Фарматека.* 2022;29(13):15-24 [Trukhan DI. A comorbid patient at a therapeutic reception during the COVID-19 pandemic. current aspects of the rehabilitation period. *Farmateka.* 2022;29(13):15-24 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2022.13.15-24
100. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Витаминно-минеральные комплексы в профилактике, лечении и на этапе реабилитации после острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Клинический разбор в общей медицине.* 2022;5:33-46 [Trukhan DI, Ivanova DS. Vitamin and mineral complexes in prevention, treatment and rehabilitation after acute respiratory viral infections and new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical review for general practice.* 2022;5:33-46 (in Russian)]. DOI:10.47407/kr2022.3.5.00160
101. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(1):2758. [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary National Consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
102. Majewski S, Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1179-88. DOI:10.5114/aoms.2015.56343.
103. Keely S, Talley NJ, Hansbro PM. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunol.* 2012;5:7-18. DOI:10.1038/mi.2011.55.
104. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Роль и место синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребамипида. *Фарматека.* 2021;28(5):115-26. [Trukhan DI, Ivanova DS. Role and location of increased epithelial permeability syndrome in the development of cardiovascular and bronchopulmonary diseases: theoretical and practical aspects of application of rebamipide. *Farmateka.* 2021;28(5):115-26 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2021.5.115-126

Статья поступила в редакцию /

The article received:

20.03.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай пациентки с субтотальной оссификацией улитки: результаты кохлеарной имплантации с применением нейровизуализационных методов контроля динамики

В.В. Дворянчиков✉, В.Е. Кузовков, Д.С. Клячко, А.С. Лиленко, С.Б. Сугарова, В.А. Танасчишина, Д.Д. Каляпин, П.Р. Харитоновна

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

## Аннотация

**Обоснование.** В настоящее время кохлеарная имплантация (КИ) является общепризнанным в мировой практике методом реабилитации лиц с глухотой, позволяющим не только повысить качество жизни пациента, но и интегрировать его в среду слышащих. Оссификация лабиринта – одна из наиболее актуальных проблем, с которой сталкивается хирург во время проведения КИ. Пациенты с оссификацией улитки имеют комплекс проблем, с которыми встречается сурдолог-аудиолог, среди которых длительность глухоты, предшествующие сложности слухопротезирования из-за отсутствия эффективности и выраженности дискомфорта при ношении слухового аппарата (СА), выраженность повреждения микроструктур уха, приводящая к необходимости использования высоких уровней, потенциальное неполное введение электрода или введение электрода через кохлеостому, возникновение неслуховых ощущений в виде стимуляции лицевого нерва. У пациентов с длительным периодом глухоты наблюдается снижение активности слуховой коры височной доли головного мозга (ГМ). С целью оценки реакции слуховых центров на звуковой стимул используется методика функциональной нейровизуализации, которая может дать представление о нейробиологических факторах, различиях в индивидуальных результатах слуха после КИ. В настоящее время измерение нейронной активности в слуховой коре ГМ пользователей системы кохлеарных имплантатов является сложной задачей, т.к., прежде всего, использование традиционных методов нейровизуализации, таких как электроэнцефалография, магнитоэнцефалография, позитронно-эмиссионная томография, функциональная магнитно-резонансная томография, ограничено у пациентов с КИ. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКС) – новая технология, которая обладает преимуществами в данной группе пациентов, поскольку она неинвазивна, совместима с устройствами КИ и не подвержена электрическим помехам. Полученные при помощи данной методики знания позволят объективизировать качество слухоречевой реабилитации пациентов за счет фиксации активности коры ГМ.

**Цель.** Описать клинический случай пациентки с субтотальной оссификацией улитки с оценкой слухоречевой реабилитации с использованием методик нейровизуализации.

**Материалы и методы.** В ноябре 2022 г. в ФГБУ СПб НИИ ЛОР обратилась пациентка М. с жалобами на снижение слуха вплоть до глухоты, шум в ушах, дискомфортные ощущения при ношении СА. Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет она перенесла гнойный менингит неустановленной этиологии. Наблюдалась у сурдолога, слухопротезирована на оба уха. В 2021 г. отметила полную потерю эффективности СА, в связи с чем принято решение об обследовании по программе КИ. Речь пациентки представлена сложными предложениями с аграмматизмами, восприятие речи производилось преимущественно зрительно чтением с губ. На КТ височных костей от 27.03.2022 выявлены признаки субтотальной оссификации структур лабиринта с двух сторон, спиральный канал улитки справа частично проходим. В связи с высоким риском невозможности введения активного электрода решение о проведении оперативного лечения принимал консилиум в составе 2 отохирургов, анестезиолога, сурдолога-аудиолога и невролога. Интраоперационно принято решение использовать короткий прямой электрод длиной 11 мм. После подключения речевого процессора у пациентки получены звуковые ощущения, объективность полученных данных подтверждена методом фБИКС.

**Результаты.** Через месяц после проведения оперативного вмешательства пациентка поступила для подключения речевого процессора системы КИ. С учетом длительного анамнеза глухоты использована стратегия кодирования CIS. Дополнительной мерой устранения реакции со стороны лицевого нерва стало применение трехфазной стимуляции. Пациентка отметила улучшение слухозрительного восприятия речи. При контрольном аудиологическом обследовании через месяц с момента операции у нее обнаружены реакции в свободном звуковом поле на звуки интенсивностью 50 дБ в диапазоне частот 250–4000 Гц. Максимальные комфортные уровни громкости достигнуты при стимуляции в среднем на уровне 29,23 qu. (20,18–41,03 qu). В результате произведенных настроек у пациентки полностью устранены неслуховые ощущения.

**Заключение.** Методика фБИКС позволила получить объективную картину реакции коры височной доли именно на звуковую стимуляцию у пациентки с речевым процессором без применения инвазивных или лучевых методов исследования, которые могут иметь высокую погрешность. Использование данной методики является перспективным у пациентов с глубокой потерей слуха до и после КИ.

**Ключевые слова:** кохлеарная имплантация, стимуляция лицевого нерва, менингит, оссификация улитки, нейровизуализация, функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия

**Для цитирования:** Дворянчиков В.В., Кузовков В.Е., Клячко Д.С., Лиленко А.С., Сугарова С.Б., Танасчишина В.А., Каляпин Д.Д., Харитоновна П.Р. Клинический случай пациентки с субтотальной оссификацией улитки: результаты кохлеарной имплантации с применением нейровизуализационных методов контроля динамики. Consilium Medicum. 2024;26(3):172–176. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202741

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Дворянчиков Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, засл. врач РФ. E-mail: 3162256@mail.ru

Кузовков Владислав Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Клячко Дмитрий Семенович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Лиленко Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

Сугарова Серафима Борисовна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР

✉ 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

Vladislav E. Kuzovkov – D. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Dmitrii S. Kliachko – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0001-5841-8053

Andrei S. Lilenko – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Serafima B. Sugarova – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0003-0856-8680

# A clinical case of a patient with subtotal ossification of the cochlea: results of cochlear implantation using neuroimaging methods to control dynamics

Vladimir V. Dvorianchikov<sup>✉</sup>, Vladislav E. Kuzovkov, Dmitrii S. Kliachko, Andrei S. Lilenko, Serafima B. Sugarova, Viktoriia A. Tanaschishina, Denis D. Kalyapin, Polina R. Kharitonova

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

## Abstract

**Background.** Nowadays cochlear implantation (CI) is a globally recognized method of rehabilitation of people with deafness, which allows not only to improve the quality of life of the patient, but also to integrate them into the hearing environment. Ossification of the labyrinth is one of the most challenging problems faced by a surgeon during a CI. Patients with cochlear ossification have a set of problems that an audiologist encounters. Among them: duration of deafness; previous difficulties with hearing aids due to lack of effectiveness and severity of discomfort when wearing a hearing aid; severity of damage to the microstructures of the ear, leading to the need to use high levels; potential incomplete insertion of an electrode or insertion of an electrode through a cochleostomy; the occurrence of non-auditory sensations in the form of stimulation of the facial nerve; Functional neuroimaging can provide insight into the neurobiological factors that contribute to differences in individual hearing outcomes after cochlear implantation. To date, measuring neural activity in the auditory cortex of cochlear implant users has been a difficult task, primarily because the use of traditional neuroimaging techniques is limited. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is a new technology that offers advantages to this group of patients because it is non-invasive, compatible with CI devices and is not subject to electrical interference. The knowledge gained using this technique makes it possible to objectify the quality of auditory-speech rehabilitation of patients by fixing the activity of the cerebral cortex. **Aim.** To describe a clinical case of a patient with subtotal ossification of the cochlea with an assessment of auditory-speech rehabilitation using neuroimaging techniques.

**Materials and methods.** In November 2022, patient M. was admitted to Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech with complaints of hearing loss up to deafness, tinnitus, discomfort when wearing hearing aids. It was known from the anamnesis that the patient had suffered from purulent meningitis of unknown etiology at the age of 5. The patient was monitored by sign-language specialists for a long time, and from the age of 15 she had hearing aids on both ears without significant effect. In 2021, she noted a complete loss of the effectiveness of hearing aids, and therefore decided to undergo an examination for the CI. The patient's speech was represented by complex sentences with agrammatism, speech perception was mainly performed visually by lip reading. CT scans of the temporal bones from 27.03.2022 revealed signs of subtotal ossification of the labyrinth structures on both sides with unreliable signs of partial patency of the spiral canal of the cochlea on the right. Due to the high risks of incomplete insertion of the electrode, up to the impossibility of its introduction, the decision on surgical treatment was made by a concilium consisting of 2 otosurgeons, an anesthesiologist, an audiologist and a neurologist. Intraoperatively, it was decided to use a short straight electrode with a length of 11 mm. Good auditory-speech results were obtained, the objectivity of the data obtained was confirmed by the method of near-infrared functional spectroscopy.

**Conclusion.** The fNIRS technique made it possible to obtain an objective picture of the reaction of the temporal lobe cortex specifically to sound stimulation in a patient with RP without the use of invasive or radiological research methods, which in some cases may have an application error. We believe that the use of this technique is promising in patients with profound hearing loss before and after cochlear implantation.

**Keywords:** cochlear implantation, facial nerve stimulation, meningitis, cochlear ossification, neuroimaging, functional near-infrared spectroscopy

**For citation:** Dvorianchikov VV, Kuzovkov VE, Kliachko DS, Lilenko AS, Sugarova SB, Tanaschishina VA, Kalyapin DD, Kharitonova PR. A clinical case of a patient with subtotal ossification of the cochlea: results of cochlear implantation using neuroimaging methods to control dynamics. *Consilium Medicum.* 2024;26(3):172–176. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202741

## Введение

В настоящее время кохлеарная имплантация (КИ) является общепризнанным в мировой практике методом реабилитации лиц с глухотой, позволяющим не только повысить качество жизни пациента, но и интегрировать его в среду слышащих.

Осификация лабиринта – одна из наиболее актуальных проблем, с которой сталкивается хирург во время проведения КИ [1–6].

До 1988 г. наличие осификации улитки (ОУ) являлось противопоказанием к проведению КИ, в связи с чем пациенты были лишены шанса на полноценную реабилитацию [7].

Благодаря развитию технологий и разработке новых хирургических подходов к проведению КИ стало возможным ее выполнение пациентам с ОУ. Безопасность и эффективность КИ при наличии частичной осификации продемонстрированы Т. Balkanу и соавт. в 90-х годах XX в. [7, 8].

В исследовании Т. Tokat и соавт. (2022 г.) произведена оценка послеоперационных результатов слухоречевой реабилитации (СРР) 54 пациентов с ОУ и 54 наблюдаемых контрольной группы (КГ) без менингита в анамнезе. Как основу оценки использовали тест на слуховую работоспособность-II и тест на разборчивость речи (РР). Отмечено, что пациенты с тотальной ОУ показали более худшие результаты СРР, чем больные КГ. Авторами подчеркнута непредсказуемость аудиологических результатов у пациентов после перенесенного менингита с ОУ, однако им рекомендовано проведение КИ [6].

В ретроспективном исследовании А. Vashishth и соавт. (2018 г.) рассмотрено 42 случая пациентов с обструкцией спирального канала улитки (СКУ), вызванной ремоделированием или ОУ. Авторы изучали результаты СРР в течение 4 лет с момента операции и сравнивали их с результатами пациентов с постлингвальной глухотой, которых случайно отобрали в исследование для участия в группе контроля.

**Танасчишина Виктория Андреевна** – аспирант отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

**Каляпин Денис Дмитриевич** – канд. мед. наук, сурдолог, мл. науч. сотр. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

**Харитоновна Полина Романовна** – аспирант отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха ФГБУ СПб НИИ ЛОР

**Viktoriia A. Tanaschishina** – Graduate Student, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. ORCID: 0000-0001-6345-020X

**Denis D. Kalyapin** – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

**Polina R. Kharitonova** – Graduate Student, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Они пришли к выводу о том, что результаты ССР сопоставимы с КГ. Не выявлено зависимости между методикой доступа к просвету СКУ, выраженностью оксификации и качеством РР [9].

В систематическом обзоре К. Singhal и соавт. (2020 г.) обобщены результаты КИ у пациентов с глухотой после менингита. Произведен поиск по базам данных Medline, Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Collection и ClinicalTrials.gov. Примечательно то, что авторы не делали ограничений по языку или году публикации. Поисковые запросы выявили 906 тезисов и 291 полноценную статью, включающие обзоры и клинические случаи (КС). В них сообщено о результатах у 610 пациентов с 650 КИ. Качество СРР (КСРР) было лучше во всех исследованиях после КИ в сравнении со слухопротезированием. Статистически значимую разницу между результатами до и после КИ продемонстрировали 7 исследований. Пациенты без ОУ, с полным введением электрода, меньшей продолжительностью глухоты и без неврологических осложнений показали, как правило, наилучшие результаты. Аудиологические результаты после КИ при менингите являются удовлетворительными, обеспечивая функциональные уровни восприятия и РР. Особенностью приведенного исследования являлось то, что авторы подчеркнули значимость КСРР в зависимости от степени ОУ, продолжительности глухоты до имплантации, неврологического статуса и полноценности введения электрода. Соответственно, ранняя и двусторонняя имплантация рекомендована всем пациентам с потерей слуха (ПС) после менингита, чтобы повысить вероятность полного введения электрода в улитку [10].

Пациенты с ОУ имеют комплекс проблем, с которыми встречается сурдолог-аудиолог, среди которых длительность глухоты, предшествующие сложности слухопротезирования из-за отсутствия эффективности и выраженности дискомфорта при ношении слухового аппарата (СА), выраженность повреждения микроструктур уха, приводящая к необходимости использования высоких уровней стимуляции, потенциальное неполное введение (НВ) электрода или введение электрода через кохлеостому, возникновение неслуховых ощущений (НСО) в виде стимуляции лицевого нерва (СЛН) [11].

За время наблюдений выдвинуто несколько теорий этиологии СЛН после КИ. Самыми распространенными гипотезами являются: снижение сопротивляемости костной ткани электрическим раздражителям (при аномалиях улитки, отосклерозе, отосифилисе), низкая сопротивляемость костной ткани у основания модиолуса и необходимость высоких уровней стимуляции кохлеарного имплантата (при гипоплазии слуховых нервов, после менингита, перелома височной кости – ВК, длительном периоде ПС, плохо функционирующих электродах) [12].

Н. Kempf и соавт. (1999 г.) обнаружили, что у большинства детей со СЛН основной причиной ПС являлся менингит [13].

Перспектива развития роботизированной ассистенции при помощи рентгенологических изображений в сочетании с навигационными методиками во время хирургических операций позволят расширить возможности рассверливания оксифицированного участка при КИ [14].

У пациентов с длительной глухотой зачастую при восприятии речи используется зрительный анализатор, из-за чего могут возникнуть трудности в СРР после КИ. Соответственно, возникает необходимость в оценке потенциальных возможностей развития и сохранности слуховой коры (СК), однако существующие ограничения в использовании рентгенологических методик не позволяют полноценно оценить зону СК у пациента, прошедших КИ. Большая часть оценочных тестов являются поведенческими и носят субъективный характер, что может привести к неверной интерпретации результатов СРР, особенно у младенцев и детей младшего возраста. Приведенная проблема особенно актуальна в случаях менингита в анамнезе,

поскольку при данной патологии при стимуляции может отсутствовать рефлекторный дискомфорт [15].

Функциональная нейровизуализация может дать представление о нейробиологических факторах, которые способствуют различиям в индивидуальных результатах СРР после КИ. В настоящее время измерение нейронной активности в СК головного мозга (ГМ) пользователей системы кохлеарных имплантатов является сложной задачей, т.к., прежде всего, использование традиционных методов нейровизуализации ограничено. Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (фБИКС) – новая технология, которая предлагает преимущества данной группе населения, поскольку она неинвазивна, совместима с устройствами КИ и не подвержена электрическим помехам. Однако при использовании фБИКС необходимо учитывать важные нюансы проведения исследования, чтобы максимизировать соотношение сигнал/шум и наилучшим образом идентифицировать значимые кортикальные реакции [16].

Полученные знания при помощи данной методики позволяют улучшить и объективизировать КСРР пациентов за счет фиксации активности коры ГМ.

**Цель** – описать КС пациентки с субтотальной ОУ с использованием методик нейровизуализации для подтверждения эффективности работы системы КИ.

## Материалы и методы

В ноябре 2022 г. в ФГБУ СПб НИИ ЛОР обратилась пациентка М. с жалобами на снижение слуха вплоть до глухоты, шум в ушах, дискомфортные ощущения при ношении СА. Из анамнеза известно, что в возрасте 5 лет она перенесла гнойный менингит неустановленной этиологии. Наблюдалась у сурдолога, слухопротезирована на оба уха без значительного эффекта. В 2021 г. отметила полную потерю эффективности СА, в связи с чем принято решение об обследовании по программе КИ. Речь пациентки представлена сложными предложениями с аграмматизмами, восприятие речи производилось преимущественно зрительно чтением с губ.

В ходе обследований установлен диагноз – двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость 4-й степени приобретенной этиологии, вторичное расстройство рецептивной и экспрессивной речи. Пациентка не имела сопутствующей патологии.

На момент отбора кандидата к КИ пациентка слухопротезирована сверхмощными аппаратами с двух сторон.

При исследовании коротколатентных слуховых вызванных потенциалов от 08.11.2022 пороги КСВП зарегистрированы при интенсивности сигнала 100 дБ с обеих сторон.

На КТ ВК от 27.03.2022 выявлены КТ-признаки субтотальной оксификации структур лабиринта, СКУ справа частично проходима (рис. 1, 2).

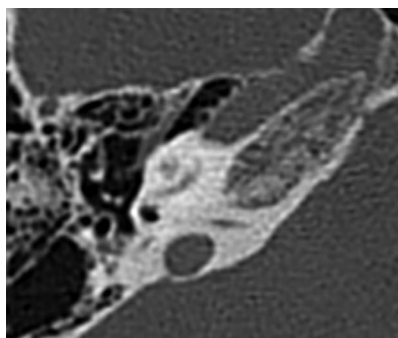
В результате оперативного вмешательства рассверлен базальной завиток улитки, однако доступ к среднему завитку выполнить не удалось. Интраоперационно принято решение о проведении КИ с использованием имплантата с коротким прямым электродом 11 мм. В ходе операции удалось ввести 10 активных электродов цепи кохлеарного имплантата из 12. Общее сопротивление зафиксировано в пределах нормы по всем электродам, что не типично для пациентов с ОУ. Несмотря на неизменную анатомию среднего уха, акустические рефлексы стремени мышцы не получены. При проведении телеметрии нервного ответа достоверно получены ответы на 6 электродах из 12 (рис. 3).

Послеоперационный период проходил без особенностей. У пациентки не выявлено вестибулярных нарушений.

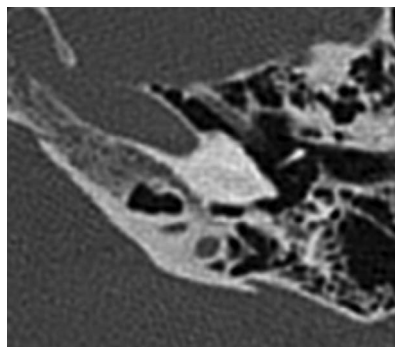
## Результаты

Через месяц после проведения оперативного вмешательства пациентка поступила для подключения речевого процессора (РП) системы КИ.

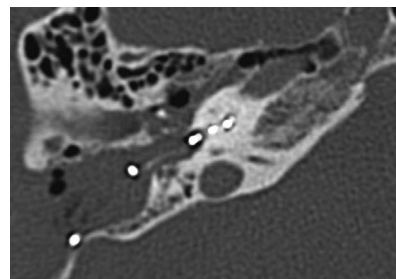
**Рис. 1. КТ-картина правой ВК перед операцией.**



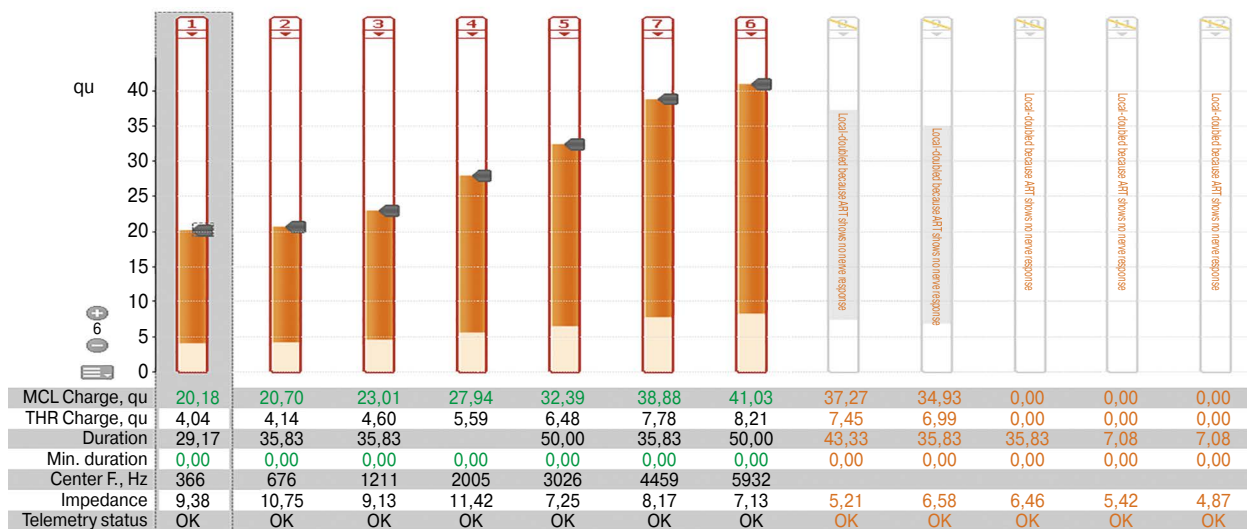
**Рис. 2. КТ-картина левой ВК перед операцией.**



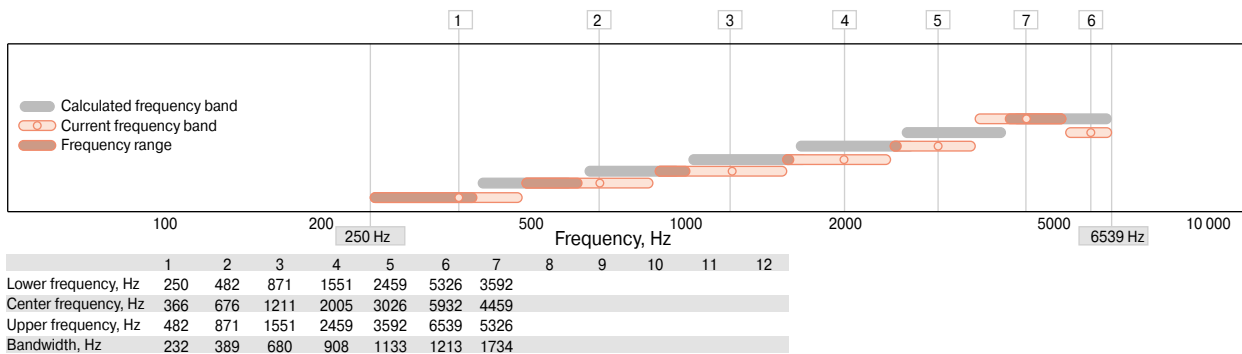
**Рис. 3. КТ правой ВК после операции с НВ активного электрода.**



**Рис. 4. Настройки РП с учетом НВ и НСО.**



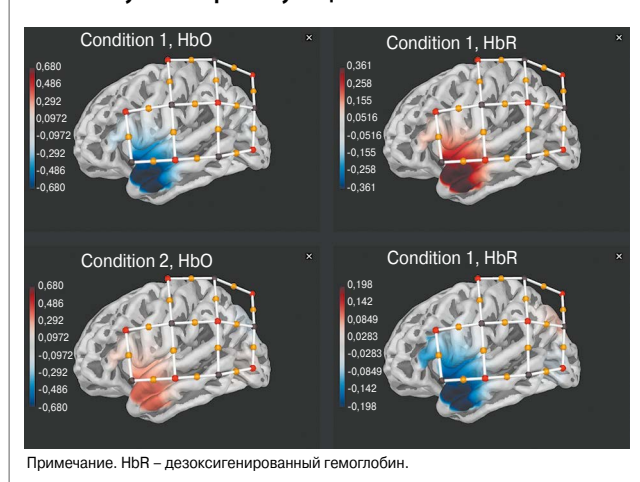
**Рис. 5. Смещение частотного ряда по активным электродам.**



В результате телеметрии имплантата зафиксировано среднее сопротивление  $4,8 \pm 1,4$  кОм (минимальное значение – 1,78, максимальное значение – 6,36), что укладывается в пределы нормы. Телеметрия нервного ответа показала ответы на 2, 4, 5, 7, 8, 9-м электродах и недоверенный ответ на 6-м электроде из 12. В связи с полученными результатами принято решение об отключении 10–12 электродов цепи. Пациентка обратила внимание на выраженный дискомфорт в виде болей, иррадиирующих в шею, и подергивание верхнего века справа. В результате дополнительной коррекции принято решение об отключении 8, 9-го электродов и изменении распределения частот по оставшимся активным электродам (рис. 4, 5). С учетом длительного анамнеза глухоты использована стратегия кодирования CIS. Дополнительной мерой устранения реакции со стороны ЛН стало приме-

нение трехфазной стимуляции. Записаны прогрессивные карты. Максимальные комфортные уровни выставлены по субъективным реакциям пациентки, с учетом дискомфортных ощущений в шее и СЛН. При осмотре больной сурдопедагогом выявлено восприятие низких частот до 6 м, средних частот – до 3 м, высоких частот – до 2 м. Зафиксировано достоверное различие фонем. Пациентка отметила улучшение слухозрительного восприятия речи. При контрольном аудиологическом обследовании через месяц с момента операции у нее обнаружены реакции в свободном звуковом поле на звуки интенсивностью 50 дБ в диапазоне частот 250–4000 Гц. Максимальные комфортные уровни громкости достигнуты при стимуляции в среднем на уровне 29,23 qu (20,18–41,03 qu). В результате произведенных настроек у пациентки полностью устранены НСО.

Рис. 6. Результаты фБИКС у пациентки после КИ.



Во время повторного курса реабилитации отмечена положительная динамика слухового восприятия и речи. При контрольном аудиологическом обследовании через 3 мес с момента операции у пациентки обнаружены реакции в свободном звуковом поле на звуки интенсивностью 40–45 дБ в диапазоне частот 250–4000 Гц. При осмотре сурдопедагогом выявлено восприятие низких, средних и высоких частот на расстоянии до 5 м с их различением. Она научилась воспринимать контур слова без зрительного подкрепления.

Для того чтобы убедиться в том, что пациентка слышит звуки, использован метод фБИКС, который фиксирует активность ГМ. Во время звуковой стимуляции посредством тона и речи наблюдали повышение содержания оксигемоглобина (HbO) в области коркового отдела слухового анализатора в зоне первичной и вторичной СК, что говорило о положительной реакции на тоны различной частоты и речь (рис. 6).

## Обсуждение

Интерес приведенного КС заключается в выраженной ОУ, приведшей к необходимости НВ короткого прямого электрода, длительного анамнеза глухоты и наличия НСО в сочетании с удовлетворительным КСРР, которая могла быть проконтролирована с помощью методики фБИКС.

Безусловно, тотальная ОУ в сочетании с длительным анамнезом глухоты несет высокие риски отсутствия результатов СРР ввиду потенциальной гибели клеток спирального ганглия и сложности введения цепочки активных электродов.

Однако в случаях наличия слухового опыта, качественного слухопротезирования и высокой мотивации пациента ОУ может привести к хорошим результатам СРР, причем даже в условиях НВ электрода.

Перенесенный менингит после КИ может вызвать увеличение проницаемости тканей внутреннего уха для электрического тока и, как следствие, развитие побочной СЛН [13].

НСО в виде дискомфорта и СЛН в подавляющем большинстве случаев поддаются коррекции за счет изменений уровней стимуляции, отключения электродов.

## Заключение

Методика фБИКС позволила получить объективную картину реакции коры височной доли именно на звуковую стимуляцию у пациента с РП без применения инвазивных или рентгенологических методов исследования, которые в ряде случаев могут иметь высокую погрешность.

По нашему мнению, использование приведенной методики перспективно у пациентов с глубокой ПС до и после КИ.

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

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

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

## Литература / References

- Raut V, Toner JG. Cochlear implantation in the obliterated cochlea. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(3):147-52. DOI:10.1046/j.1365-2273.2002.00549.x
- Bogart M, Bento RF, Tsuji RK. Cochlear anatomy study used to design surgical instruments for cochlear implants with two bundles of electrodes in ossified cochleas. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74(2):194-9. DOI:10.1016/s1808-8694(15)31088-0
- Кузовков В.Е., Янов Ю.К. Минимизация травмы внутреннего уха при проведении кохлеарной имплантации. *Российская оториноларингология.* 2009;2:41-8 [Kuzovkov VE, Yanov YuK. Minimization of the inner ear injury during cochlear operation. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2009;2:41-8 (in Russian)].
- Кузовков В.Е., Янов Ю.К. Оптимизация проведения хирургического этапа кохлеарной имплантации у детей. *Российская оториноларингология.* 2009;5:184-89 [Kuzovkov VE, Yanov YuK. Optimization of the surgical stage of cochlear implantation in children. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2009;5:184-9 (in Russian)].
- Trakimas DR, Knoll RM, Castillo-Bustamante M, et al. Otopathologic Analysis of Patterns of Postmeningitis Labyrinthitis Ossificans. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;164(1):175-81. DOI:10.1177/0194599820934748
- Tokat T, Catli T, Bozkurt EB, Olgun L. Surgical Methods and Auditory Outcomes of Cochlear Implantation in Cochlear Ossification. *J Int Adv Otol.* 2022;18(1):51-6. DOI:10.5152/iao.2022.20146
- Balkany T, Bird PA, Hodges AV, et al. Surgical technique for implantation of the totally ossified cochlea. *Laryngoscope.* 1998;108(7):988-92. DOI:10.1097/00005537-199807000-00007
- Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Лиленко А.С., и др. Кохлеарная имплантация при оксификации базального завитка улитки. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2016;6(4):544-51 [Kuzovkov VE, Yanov YuK, Lilenko AS, et al. Cochlear implantation in patients with ossification of cochlea basal turn. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe.* 2016;6(4):544-51 (in Russian)].
- Vashishth A, Fulcheri A, Prasad SC, et al. Cochlear Implantation in Cochlear Ossification: Retrospective Review of Etiologies, Surgical Considerations, and Auditory Outcomes. *Otol Neurotol.* 2018;39(1):17-28. DOI:10.1097/MAQ.0000000000001613
- Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, et al. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Int Adv Otol.* 2020;16(3):395-410. DOI:10.5152/iao.2020.9040
- Кузовков В.Е., Лиленко А.С., Сугарова С.Б., и др. Этиологические факторы стимуляции лицевого нерва у пользователей кохлеарных имплантов. *Медицинский совет.* 2022;16(20):170-76 [Kuzovkov VE, Lilenko AS, Sugarova SB, et al. Etiological factors of facial nerve stimulation in cochlear implant users. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;16(20):170-76 (in Russian)].
- Кузовков В.Е., Лиленко А.С., Сугарова С.Б., и др. Факторы риска стимуляции лицевого нерва у пользователей кохлеарных имплантов: наш опыт. *Российская оториноларингология.* 2022;21(5):116-21 [Kuzovkov VE, Lilenko AS, Sugarova SB, et al. Risk factors for facial nerve stimulation in cochlear implant users: our experience. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(5):116-21 (in Russian)].
- Kempf HG, Johann K, Lenarz T. Complications in pediatric cochlear implant surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(3):128-32. DOI:10.1007/s004050050124
- Al Saadi M, Heuninck E, De Raeye L, et al. Robotic cochlear implantation in post-meningitis ossified cochlea. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(1):103668. DOI:10.1016/j.amjoto.2022.103668
- Harrison SC, Lawrence R, Hoare DJ, et al. Use of Functional Near-Infrared Spectroscopy to Predict and Measure Cochlear Implant Outcomes: A Scoping Review. *Brain Sci.* 2021;11(11):1439. DOI:10.3390/brainsci11111439
- Saliba J, Bortfeld H, Levitin DJ, Oghalai JS. Functional near-infrared spectroscopy for neuroimaging in cochlear implant recipients. *Hear Res.* 2016;338:64-75. DOI:10.1016/j.heares.2016.02.005

Статья поступила в редакцию /  
The article received:

01.02.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Клинический случай gusher-синдрома в хирургии врожденной изолированной аномалии развития среднего уха

С.В. Астащенко<sup>✉1</sup>, И.А. Аникин<sup>1</sup>, С.Н. Ильин<sup>1</sup>, О.И. Гончаров<sup>2</sup>, Д.Д. Каляпин<sup>1</sup>, И.М. Дьяков<sup>1</sup>, А.А. Валькова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Gusher-синдром является достаточно редким состоянием, осложняющим хирургические вмешательства на стремени. Заболевание характеризуется профузным истечением перилимфатической жидкости из преддверия в просвет барабанной полости при фенестрации или удалении подножной пластинки стремени и быстрым заполнением объема барабанной полости и наружного слухового прохода перилимфой, что связано с повышением давления перилимфатической жидкости в полости внутреннего уха при некоторых аномалиях развития. Предоперационная диагностика gusher-синдрома может быть затруднена, когда по данным компьютерной томографии (КТ) не выявлено каких-либо отклонений в анатомии внутреннего слухового прохода и структур внутреннего уха. Редкость данного явления в значительной степени затрудняет процедуру его изучения, а также разработку оптимальных схем лечебно-диагностической тактики в реальной клинической ситуации. В статье описывается клинический случай сочетания врожденной изолированной аномалии развития среднего уха (СУ) и gusher-синдрома. В ФГБУ СПб НИИ ЛОР пациентке с подозрением на отосклероз выполнена стapedопластика. В ходе операции получена обильная перилимфоррея – gusher-синдром, а также выявлены утолщение ножек стремени и тонкое сухожилие стремени мышцы. Послеоперационный диагноз изменен с отосклероза на врожденную изолированную аномалию развития СУ (изолированный анкилоз стремени), gusher-синдром. Тактика ведения пациента с отосклерозом и изолированной аномалией развития СУ схожи. Проведение КТ височных костей и виртуальной КТ-эндоскопии должно стать стандартом обследования больных перед хирургическим лечением. Применение хряща и надхрящницы является безопасным способом остановки перилимфорреи у пациентов с gusher-синдромом.

**Ключевые слова:** хирургия стремени, анкилоз стремени, gusher-синдром, изолированная аномалия развития среднего уха

**Для цитирования:** Астащенко С.В., Аникин И.А., Ильин С.Н., Гончаров О.И., Каляпин Д.Д., Дьяков И.М., Валькова А.А. Клинический случай gusher-синдрома в хирургии врожденной изолированной аномалии развития среднего уха. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):177–181. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202742

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## CASE REPORT

# Clinical case of gusher-syndrome in surgery of a congenital isolated malformation of the middle ear

Svetlana V. Astashchenko<sup>✉1</sup>, Igor A. Anikin<sup>1</sup>, Sergei N. Ilyin<sup>1</sup>, Oleg I. Goncharov<sup>2</sup>, Denis D. Kaliapin<sup>1</sup>, Ilya M. Dyakov<sup>1</sup>, Anastasiya A. Valkova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>City Hospital №26, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Gusher syndrome is a rather rare condition complicating surgical interventions on the stapes. It is characterized by profuse effusion of perilymphatic fluid from the vestibule into the lumen of the tympanic cavity during fenestration or removal of the foot plate of the stapes and rapid filling of the volume of the tympanic cavity and the external auditory canal with perilymph. This is due to increased pressure of perilymph fluid in the inner ear cavity in some developmental anomalies. Preoperative diagnosis of gusher syndrome can be difficult when the CT scan does not show any abnormalities in the anatomy of the inner ear canal and inner ear structures. The rarity of this phenomenon greatly complicates the procedure of its study, as well as the development of optimal schemes of therapeutic and diagnostic tactics in a real clinical situation. A clinical case of a combination of congenital isolated middle ear developmental anomaly and gusher syndrome is studied. A patient with suspected otosclerosis underwent stapedoplasty at Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. During the operation, abundant perilymphorrhoea "Gusher" symptom was obtained, as well as thickening of the stapes legs and thin tendon of the stirrup muscle were revealed. The postoperative diagnosis was changed from otosclerosis to congenital isolated anomaly of middle ear development (isolated ankylosis of the stapes), gusher syndrome. The tactics of management of a patient with otosclerosis and isolated middle ear anomaly are similar. CT of temporal bones and virtual CT endoscopy should become the standard of examination of patients before surgical treatment. The use of cartilage and supracartilage is a safe way to stop perilymphorrhoea in patients with gusher syndrome.

**Keywords:** surgery of the stapes, ankylosis of the stapes, gusher syndrome, isolated middle ear malformation

**For citation:** Astashchenko SV, Anikin IA, Ilyin SN, Goncharov OI, Kaliapin DD, Dyakov IM, Valkova AA. Clinical case of gusher-syndrome in surgery of a congenital isolated malformation of the middle ear. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):177–181. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202742

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Астащенко Светлана Витальевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. патологии наружного, среднего и внутреннего уха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: doctce@yandex.ru

Аникин Игорь Анатольевич – д-р мед. наук, проф., рук. научно-исследовательского отд. патологии наружного, среднего и внутреннего уха ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: dr-anikin@mail.ru

<sup>✉</sup>Svetlana V. Astashchenko – D. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: doctce@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1863-2279

Igor A. Anikin – D. Sci. (Med.), Prof., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: dr-anikin@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2977-2656

## Введение

Gusher-синдром является серьезным осложнением хирургических вмешательств (ХВ) на среднем (СУ) и внутреннем ухе (ВУ), которое характеризуется внезапным и профузным истечением перилимфатической жидкости из преддверия в барабанную полость (БП) сразу после фенестрации или удаления подножной пластинки стремени (ППС), что приводит к быстрому заполнению БП и наружного слухового прохода (НСП) перилимфой. Данное осложнение трудно купируется и может приводить к развитию выраженной послеоперационной тугоухости, субъективному ушному шуму и вестибулярным нарушениям [1].

Gusher-синдром – редкое осложнение в хирургии отосклероза, которое встречается, по данным литературы, в 0,3% случаев [2], а в сочетании с врожденным анкилозом стремени еще реже – не более чем в 0,05% [3].

Приведенный феномен возникает, как правило, в результате аномальной коммуникации между перилимфатическим и субарахноидальным пространствами [4]. Перилимфатическая система может быть связана с субарахноидальным пространством 2 основными путями: через водопровод улитки или периневральные листки нервов, расположенные во внутреннем слуховом проходе (ВСП). Менее значимый, 3-й путь – водопровод преддверия, в котором расположен эндолимфатический проток [5]. В большинстве случаев аномальное соединение происходит через водопровод улитки или стенки ВСП [6].

Gusher-синдром обычно диагностируют случайно, а симптомы долгое время остаются незамеченными и выявляются во время стапедэктомии у пациентов с отосклерозом и врожденной фиксацией стремени [5]. Невозможность выявления данного состояния из-за отсутствия патогномичных признаков является критическим моментом [1]. Некоторые авторы отмечают, что повышенное давление перилимфы может маскировать фиксацию стремени [7]. J. Causse и соавт. (1983 г.) описали 2 признака, которые позволяют отохирургу предположить наличие gusher-синдрома перед вестибулотомией: бессосудистую слизистую оболочку БП и аномальное переднее прикрепление задней ножки стремени к ППС [8], хотя они, конечно, слишком не специфичны для постановки точного диагноза, особенно на дооперационном этапе [5].

В случаях врожденного фиксированного стремени с gusher-синдромом различные авторы предлагают несколько подходов. Одни рекомендуют выполнять стапедотомию с формированием небольшого отверстия и укладкой мягкотканного трансплантата перед установкой протеза вместо тампонады уха и окончания операции [9]. Другие же считают, что после получения gusher-синдрома дальнейшие хирургические манипуляции могут быть опасны для слуховой функции, а в перспективе – для регуляции тока перилимфатической жидкости. Так, A. Wolferman (1964 г.) [10] использовал гелевую пену (GELFOAM) для купирова-

ния gusher-синдрома, которой закрывал окно преддверия, тампонируя БП и НСП. При сохранении истечения перилимфы он рекомендовал выполнять стапедэктомию и тампонаду окна преддверия аутожиром, а в случае несостоятельности тампонады – установкой люмбальной дренажа для снижения давления спинномозговой жидкости и, соответственно, давления в перилимфатическом пространстве ВУ. Необходимо отметить, что тампонада жировым трансплантатом не позволяет остановить перилимфорею у пациентов с gusher-синдромом в связи с выраженным давлением перилимфы и невозможностью проведения плотной тампонады в области окна преддверия из-за рисков развития сенсоневрального компонента тугоухости. X. Диаб и соавт. (2016 г.) при получении gusher-синдрома во время кохлеарной имплантации тампонируют окно улитки аутомышцей, что обеспечивало прекращение отоликвореи и не препятствовало достижению положительного результата по слуху [11].

Проводя диагностический поиск при наличии нормальной отоскопической картины в сочетании с тугоухостью, оториноларинголог должен учитывать возможность отосклероза, изолированных аномалий слуховых косточек (СК), а также врожденных аномалий ВУ [12, 13].

Выявить рассматриваемое потенциально опасное состояние у больного с анкилозом стремени на дооперационном этапе и, соответственно, предотвратить тяжелое интраоперационное осложнение в некоторых случаях позволяет компьютерная томография (КТ) височных костей (ВК) [5, 14–18].

Хорошим помощником в диагностике изолированных аномалий развития СУ является виртуальная КТ-эндоскопия [19], которая с большой точностью позволяет определить наличие костных сращений между СК и структурами БП, нарушение межоссикулярных связей и отклонения от нормальной конфигурации элементов цепи СК. В диагностике gusher-синдрома данное исследование, как и мультиспиральная КТ (МСКТ), может лишь косвенно указывать на возможное повышение перилимфатического давления, когда имеются морфологические изменения структур ВУ, такие как фистула костной стенки ВСП, расширение водопровода улитки и водопровода преддверия.

При выявлении сочетанной врожденной аномалии ВУ и СУ при использовании функциональной МСКТ, если предполагается высокий риск развития gusher-синдрома после проведения стапедотомии, целесообразно отказаться от хирургического лечения, чтобы не допустить возникновения менингита или полной потери слуха, а пациентам рекомендована коррекция слуха посредством слухового аппарата [20].

В марте 2023 г. в ФГБУ СПб НИИ ЛОР обратилась пациентка Л., 24 лет, с жалобами на снижение слуха на оба уха, больше на левое, периодический шум в ушах смешанного

**Ильин Сергей Никитович** – канд. мед. наук, зав. рентгенологическим отд-нием ФГБУ СПб НИИ ЛОР

**Гончаров Олег Игоревич** – врач-оториноларинголог СПб ГБУЗ ГЗ №26. E-mail: entgoncharov@gmail.com

**Калипин Денис Дмитриевич** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: kalyapin92@gmail.com

**Дьяков Илья Михайлович** – врач-оториноларинголог, мл. науч. сотр. отд. разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: ilya.dyakov@mail.ru

**Валькова Анастасия Александровна** – клин. ординатор ФГБУ СПб НИИ ЛОР. E-mail: Anastasi.valkova@yandex.ru

**Sergei N. Ilyin** – Cand. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

**Oleg I. Goncharov** – otorhinolaryngologist, City Hospital №26. E-mail: entgoncharov@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3738-4944

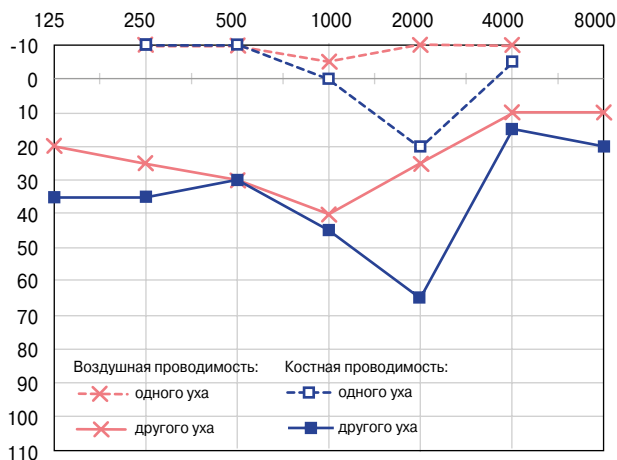
**Denis D. Kaliapin** – Cand. Sci. (Med.), Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: kalyapin92@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2768-6036

**Ilya M. Dyakov** – otorhinolaryngologist, Res. Assist., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: ilya.dyakov@mail.ru

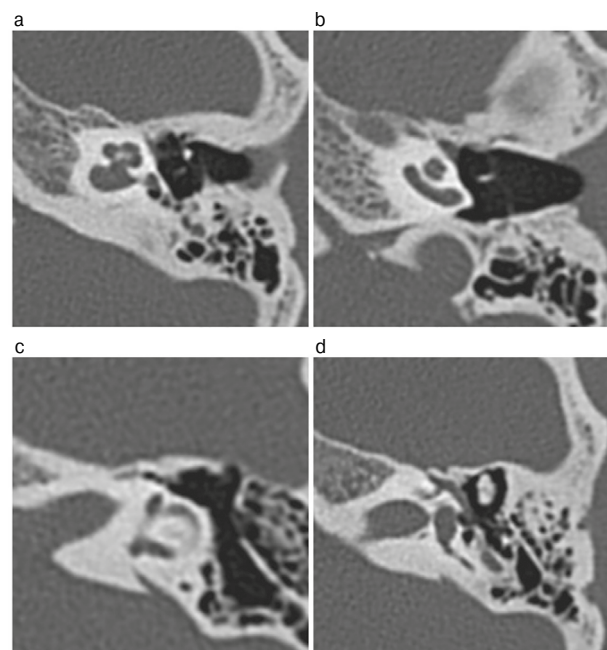
**Anastasiya A. Valkova** – Clinical Resident, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. E-mail: Anastasi.valkova@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-8792-9450



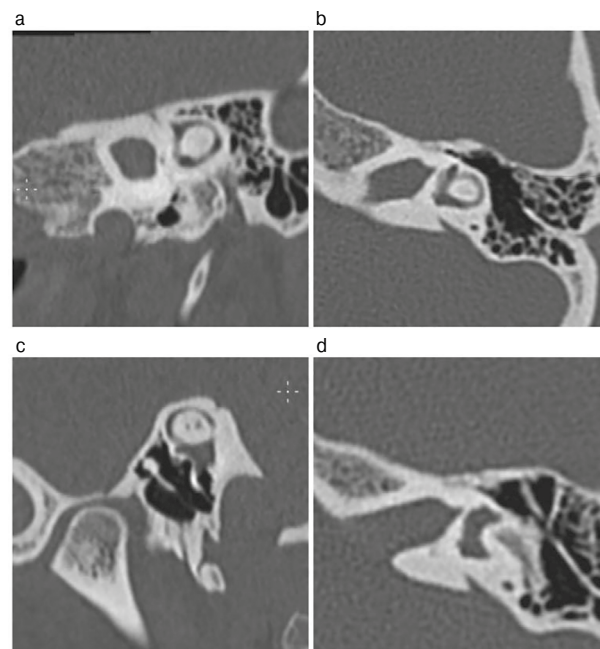
**Рис. 1. Тональная пороговая аудиометрия. Слева – смешанная форма тугоухости 2-й степени, наличие зубца Кархарта на частоте 2000 Гц, справа – кондуктивная тугоухость 1-й степени. Дата проведения: 10.03.2023.**



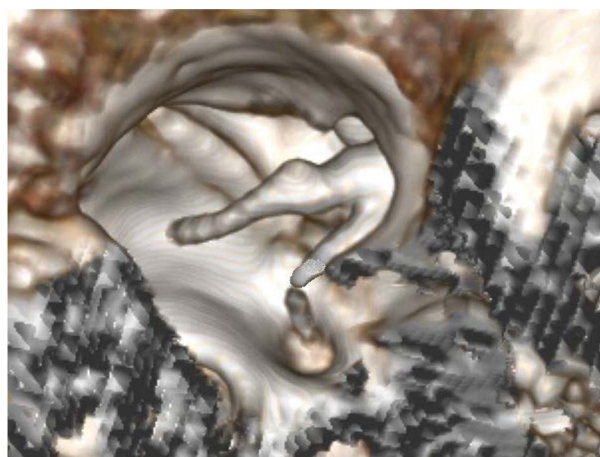
**Рис. 2. На срезах МСКТ левой ВК визуализируются нормальные структуры ВУ: a – нормальные размеры и отсутствие дефектов костной стенки среднего и апикального завитков улитки; b – нормальные размеры и отсутствие дефектов стенки водопровода улитки и базального завитка улитки; c – нормальные размеры водопровода преддверия; d – нормальные размеры и отсутствие дефектов костной капсулы преддверия.**



**Рис. 3. На срезах МСКТ левой ВК визуализируются нормальные структуры ВУ и СУ: a – нормальные размеры и отсутствие дефектов костной капсулы сагиттального полукружного канала; b – нормальные размеры и отсутствие дефектов костной капсулы латерального полукружного канала; c – нормальные размеры и отсутствие дефектов костной капсулы фронтального полукружного канала; d – нормальные размеры и отсутствие дефектов стенки ВСП.**



**Рис. 4. Виртуальная КТ-эндоскопия БП. Визуализируется нормальная конфигурация цепи СК.**



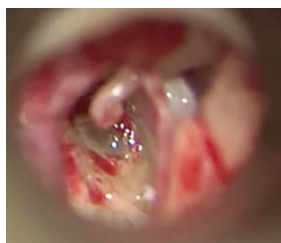
характера. Из анамнеза: жалобы беспокоят в течение 2 лет. Хронические и острые заболевания уха отрицает, семейный анамнез не отягощен. В 2010–2016 гг. состояла на учете у эпидемиолога по поводу эпизода эпилепсии, в 2016 г. снята с диспансерного учета. Из соматической патологии имеются арахноидальная ретроцеребеллярная киста и аномалия развития мочевыводящей системы – удвоение левой почки. Остальные системы органов без особенностей. Отоскопическая картина нормальная. При проведении акустической импедансометрии тимпанограмма типа А с обеих сторон, стапедальные рефлексы с 2 сторон отсутствуют. Тональная аудиометрия соответствовала смешан-

ной форме тугоухости 2-й степени слева, с наличием зубца Кархарта на частоте 2000 Гц и кондуктивной тугоухости 1-й степени справа (рис. 1). При исследовании камертоном 128 Гц латерализация звука при определении опыта Вебера распространялась в левое ухо, пробы Ринне и Федериччи отрицательны с обеих сторон, опыт Желле также отрицателен с обеих сторон. По данным КТ (рис. 2, 3) и виртуальной КТ-эндоскопии СУ (рис. 4) не выявлено каких-либо изменений со стороны структур СУ и ВУ, ВСП: конфигурация полукружных каналов, преддверия, улитки, водопровода преддверия и улитки не нарушена. Очагов деминерализации костной капсулы лабиринта при проведении КТ ВК, а также грубых деформаций цепи СК и аномалий строения структур СУ и ВУ не обнаружено.

**Рис. 5. Интраоперационная отомикроскопия: левая БП. Истончены длинная ножка наковальни и сухожилие СМ. Утолщены передняя и задняя ножки стремени. Суперструктуры стремени неподвижны.**



**Рис. 6. Интраоперационная отомикроскопия: левая БП. Сухожилие СМ пересечено, суперструктуры стремени удалены. Визуализируется неподвижная ППС серого цвета. Не контурирует кольцевидная связка.**



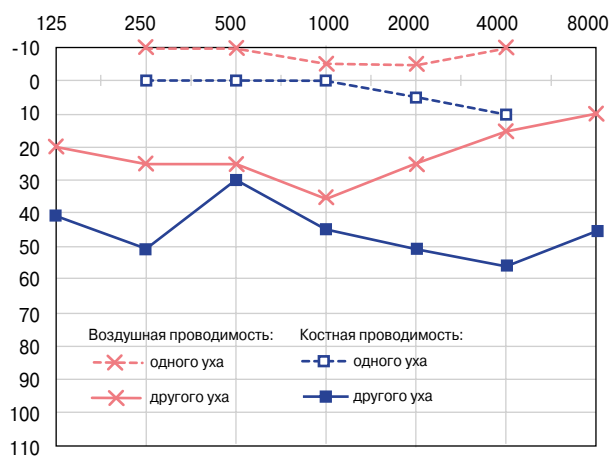
**Рис. 7. Интраоперационная отомикроскопия: левая БП. После перфорации ППС получена обильная перилимфорея – gusher-синдром.**



**Рис. 8. Интраоперационная отомикроскопия: левая БП. Этап тампонады ниши окна преддверия надхрящницей и фрагментами аутохряща.**



**Рис. 9. Тональная пороговая аудиометрия на 13-е сутки после операции. Отсутствие отрицательной динамики в сравнении с предоперационной аудиограммой, отсутствие зубца Кархарта на частоте 2000 Гц.**



Данные обследования и анамнеза пациентки (снижение слуха в течение 2 лет) не противоречили диагнозу отосклероза, и пациентке планировали плановое хирургическое лечение – стапедопластику на хуже слышащем левом ухе.

ХВ выполняли под эндотрахеальным наркозом эндауральным доступом. После выполнения разреза по Розену отсепарован меатогимпальный лоскут, открыта БП. Навес задней стенки НСП не выражен, цепь СК хорошо обозрима. Chorda tympani (нерв, ветвь лицевого нерва) отодвинута медиально, сохранена. Обращало на себя внимание, что длинная ножка наковальни была истончена, сухожилие стременной мышцы (СМ) тонкое, фиксировано к задней ножке стремени. Суперструктуры стремени неподвижны, ножки стремени утолщены (рис. 5). Разъединено наковально-стремени сочленение, пересечены сухожилие СМ и задняя ножка стремени. Суперструктуры стремени удалены. Ниша окна преддверия широкая. ППС серого цвета, неподвижна, не контурирует кольцевидная связка (рис. 6). Выполнена перфорация ППС в центральных отделах микроперфоратором диаметром 4 мм. После наложения точечной перфорации ППС получена обильная перилимфорея – gusher-синдром (рис. 7). В связи с выраженностью перилимфореи принято решение закончить операцию тампонадой ниши окна преддверия без проведения ossiculoplastики. Взят хрящ козелка вместе с надхрящницей. Ниша окна преддверия затампонирована фрагментами хряща, надхрящницей, губкой GELFOAM (рис. 8).

Перилимфорея остановлена. Меатогимпальный лоскут уложен на место, после чего выполнена тампонада НСП шелковой нитью и турундой с синтомициновой мазью. Наложены швы на козелок и асептическая повязка.

Учитывая данные КТ ВК, в частности отсутствие признаков деминерализации костной капсулы лабиринта, интраоперационные находки, такие как утолщение ножек стремени и тонкое сухожилие СМ, послеоперационный диагноз изменен с отосклероза на врожденную изолированную аномалию развития СУ (изолированный анкилоз стремени), gusher-синдром. Такой тип аномалии соответствует 1.А.4 классу изолированных аномалий развития СУ по классификации Teunissen и Cremers (1993) в модификации Tos (1998).

В послеоперационном периоде пациентка получала противоневритическую и антибактериальную терапию, а также ацетазоламид, соблюдала постельный режим с возвышенным положением головы в течение 2 сут. Явлений вестибулопатии и перилимфореи в послеоперационном периоде не обнаружено. На контрольной тональной пороговой аудиометрии на 13-е сутки после операции отрицательной динамики по слуху не выявлено (рис. 9). Обращает на себя внимание отсутствие зубца Кархарта на аудиограмме после операции.

### Заключение

Врожденные изолированные аномалии развития СУ могут протекать под маской отосклероза, соответственно, отохирург при проведении ХВ должен быть готов к неожиданным интраоперационным находкам. Проведение КТ ВК и виртуальной КТ-эндоскопии должно стать стандартом обследования больных перед операцией. Тактики ведения пациента с отосклерозом и изолированной аномалией развития СУ схожи.

Приведенный клинический случай интересен тем, что в нем достаточно редко сочетаются врожденная изолированная аномалия развития СУ и gusher-синдром, выявить который на этапе предоперационного обследования было невозможно, в результате чего пришлось завершить вмешательство тампонадой окна преддверия, без выполнения ossiculoplastики.

Тампонада жировым трансплантатом не позволяет остановить перилимфорею у пациентов с gusher-синдромом в связи с выраженным давлением перилимфы и невозможностью проведения плотной тампонады в области окна преддверия из-за рисков развития сенсоневрального компонента тугоухости. По нашему мнению, применение хряща и надхрящницы является безопасным способом остановки перилимфореи у пациентов с gusher-синдромом.

Представленное наблюдение показывает, что в хирургии стремени необходимо сохранять настороженность в отношении gusher-синдрома даже при отсутствии признаков аномалии СУ, ВУ и ВСП по данным МСКТ ВК.

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

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

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

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

## Литература / References

- Alicandri-Ciuffelli M, Molinari G, Rosa MS, et al. Gusher in stapes surgery: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(9):2363-76. DOI:10.1007/s00405-019-05538-x
- Causse J, Causse JB. Eighteen-year report on stapedectomy. I. Problems of stapedial fixation. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1980;5(1):49-59. DOI:10.1111/j.1365-2273.1980.tb01626.x
- Talbot JM, Wilson DF. Computed tomographic diagnosis of X-linked congenital mixed deafness, fixation of the stapedial footplate, and perilymphatic gusher. *Am J Otol*. 1994;15(2):177-82.
- Schuknecht HF, Reisser C. The morphologic basis for perilymphatic gushers and ooze. *Adv Otorhinolaryngol*. 1988;39:1-12. DOI:10.1159/000415649
- Cassano P, Decandia N, Cassano M, et al. Perilymphatic gusher in stapedectomy: demonstration of a fistula of internal auditory canal. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2003;23(2):116-9.
- Glasscock ME 3rd. The stapes gusher. *Arch Otolaryngol*. 1973;98(2):82-91. DOI:10.1001/archotol.1973.00780020088004
- Nance WE, Setleff R, McLeod A, et al. X-linked mixed deafness with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1971;07(4):64-9.
- Causse JB, Causse JR, Wiet RJ, Yoo TJ. Complications of stapedectomies. *Am J Otol*. 1983;4(4):275-80.
- Farrir B. Contraindications to the small hole stapedectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90(6 Pt 1):636-9. DOI:10.1177/000348948109000627
- Wolferman A. Cerebrospinal otorrhea, a complication of stapes surgery. *Laryngoscope*. 1964;74:1368-80. DOI:10.1288/00005537-196410000-00002
- Диаб Х., Дайхес Н., Кондратчиков Д., и др. Отоликворея при аномалиях развития внутреннего уха. *Врач*. 2016;2:30-3 [Diab Kh, Daikhes N, Kondratchikov D, et al. Cerebrospinal fluid otorrhea in patients with inner ear malformations. *Vrach*. 2016;2:30-3 (in Russian)].
- Johnson J, Lalwani AK. Sensorineural and conductive hearing loss associated with lateral semicircular canal malformation. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1673-9. DOI:10.1097/00005537-200010000-00019
- Асташенко С.В., Кузовков В.Е., Ильин С.Н., и др. Кохлеарная форма отосклероза: диагностика и тактика хирургического лечения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;39(11):52-5 [Astashchenko SV, Kuzovkov VE, Ilyin SN, et al. Cochlear otosclerosis: diagnostics and surgical tactics. *RMJ. Medical Review*. 2019;9(11):52-5 (in Russian)].
- Swartz JD, Harnsberger HR. Imaging of the temporal bone. 3rd edition. New York: Thieme, 1998.
- Kumar G, Castillo M, Buchman CA. X-linked stapes gusher: CT findings in one patient. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24(6):1130-2.
- Зеликович Е.И. Лучевая диагностика. Глава 36. Детская оториноларингология: руководство для врачей: в 2 т. Под ред. М.Р. Богомилского, В.Р. Чистяковой. М.: Медицина, 2005. Т. 2 [Zelikovich EI. Luchevaia diagnostika. Glava 36. Detskaia otorinolaringologija: rukovodstvo dlia vrachei: v 2 t. Pod red. M.R. Bogomil'skogo, V.R. Chistiakovoi. Moscow: Meditsina, 2005. T. 2 (in Russian)].
- Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Зеликович Е.И. Обследование оториноларингологического больного. М.: ЛИТТЕРРА, 2012 [Pal'chun VT, Luchikhin LA, Magomedov MM, Zelikovich EI. Obsledovanie otorinolaringologicheskogo bol'nogo. Moscow: LITERRA, 2012 (in Russian)].
- Зеликович Е.И., Торопчина Л.В., Куриленкова А.Г., Куриленков Г.В. КТ височных костей в диагностике врожденной ликворно-перилимфатической фистулы, или gusher-синдрома (клиническое наблюдение). *Медицинская визуализация*. 2016;3(3):80-4 [Zelikovich EI, Toropchina LV, Kurilenkova AG, Kurilenkov GV. CT Scan of the Temporal Bone in the Diagnosis of Congenital CSF-Fistula or Perilymphatic Gusher Syndrome. Clinical Case Observation. *Medical Visualization*. 2016;3(3):80-4 (in Russian)].
- Аникин И.А., Асташенко С.В., Комаров М.В., и др. Оптимизация предоперационной верификации изолированных аномалий среднего уха при помощи виртуальной КТ-эндоскопии. *Российская оториноларингология*. 2020;19(6):16-22 [Anikin IA, Astashchenko SV, Komarov MV, Il'in SN, et al. Optimization of preoperative verification of isolated middle ear abnormalities using virtual ct endoscopy. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2020;19(6):16-22 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2020-6-16-2219
- Русецкий Ю.Ю., Латышева Е.Н., Лопатин А.С., Бодрова И.В. Использование функциональной мультиспиральной компьютерной томографии для дифференциальной диагностики отосклероза и врожденной аномалии внутреннего и среднего уха (клинический пример). *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2):76-8 [Rusetskii Iulu, Latysheva EN, Lopatin AS, Bodrova IV. The use of functional multispiral computed tomography for differential diagnostics of otosclerosis and congenital malformation of the internal and middle ear (A case report). *Vestn Otorinolaryngol*. 2012;77(2):76-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Многоликий эрдостеин: факты на стол

С.Л. Бабак<sup>✉1</sup>, М.В. Горбунова<sup>1</sup>, М.А. Карнаушкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

## Аннотация

Эрдостеин является мукоактивным агентом, принадлежащим к группе тиоловых препаратов с выраженной антиоксидантной, противовоспалительной и антибактериальной активностью в отношении множества респираторных патогенов. После трансформации в печени он метаболизируется до соединения с открытым кольцом М1 (MET-1), которое обладает уникальными свойствами. В исследовании RESTORE (2022 г.) подтверждено, что эрдостеин значительно снижает риски тяжелых обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сокращает их длительность, уменьшает число госпитализаций с развитием острой дыхательной недостаточности. Его уникальные профилактические свойства не зависят от назначения пациентам с ХОБЛ ингаляционных или системных глюкокортикостероидов (ГКС), а также от уровня эозинофилии крови. Полученные результаты контрастируют с имеющейся стратегией терапии, в которой тиоловые муколитики показаны пациентам, не использующим терапию ингаляционными и/или системными ГКС. Соответственно, подтверждается предположение о применении эрдостеина у пациентов с ХОБЛ в качестве препарата для поэтапной отмены терапии ингаляционными ГКС.

**Ключевые слова:** эрдостеин, активные формы кислорода, хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, исследование RESTORE

**Для цитирования:** Бабак С.Л., Горбунова М.В., Карнаушкина М.А. Многоликий эрдостеин: факты на стол. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):182–186. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202740

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

## The multifaceted erdostein: facts on the desk. A review

Sergey L. Babak<sup>✉1</sup>, Marina V. Gorbunova<sup>1</sup>, Mariia A. Karnaushkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

Erdostein is a mucoactive agent belonging to the group of thiol drugs with antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activity against a number of major respiratory pathogens. After transformation in the liver, erdostein is metabolized to a compound with an open ring M1 (MET-1) having unique properties. In the RESTORE study (2022), it was confirmed that erdostein significantly reduces the risks of severe exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), reduces their duration, and reduces the number of hospitalizations with acute respiratory failure (ARF). The unique preventive properties of erdostein do not depend on the administration of inhaled (ICS) or systemic (SCS) corticosteroids to COPD patients, as well as on the level of eosinophilia in the blood. The results obtained contrast with the available therapy strategy, where thiol mucolytics are indicated in patients who do not use ICS-therapy and/or SCS-therapy. Moreover, this confirms the assumption about the use of erdostein in COPD patients as a drug for the phased withdrawal of ICS-therapy.

**Keywords:** erdostein, reactive oxygen species, chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, RESTORE study

**For citation:** Babak SL, Gorbunova MV, Karnaushkina MA. The multifaceted erdostein: facts on the desk. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):182–186. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202740

## Введение

Эрдостеин [N-(карбоксиметил-тиоацетил)-гомоцистеин-тиолактон] представляет собой пролекарство на основе тиола, классифицированное как мукоактивное средство [1]. Тиолы являются сернистыми аналогами спиртов, с присутствием в их активном центре сульфгидрильных групп (SH-групп). Они способны стабилизировать третичную и четвертичную структуру белков путем внутренних и меж-

цепочечных дисульфидных связей (S-S), играют многофункциональную метаболическую/гомеостатическую роль в ряде физиологических и патологических процессов [2]. Эрдостеин содержит 2 SH-группы, одна из них – тиозфир в алифатической боковой цепи, а другая – тиолактон (атом серы, заключенный в гетероциклическое кольцо). Изначально обе группы заблокированы, однако при трансформации в печени пролекарство превращается в соединение с фарма-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бабак Сергей Львович** – д-р мед. наук, доц., проф. каф. физиотриии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: sergbabak@mail.ru

**Горбунова Марина Валентиновна** – д-р мед. наук, доц. каф. физиотриии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: mgorb@mail.ru

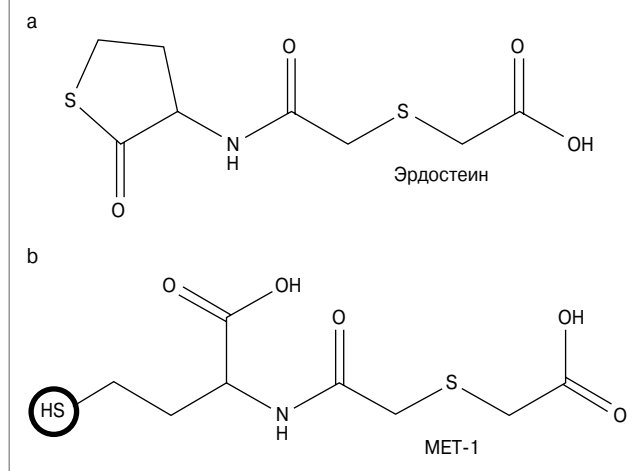
**Карнаушкина Мария Александровна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», врач-пульмонолог. E-mail: kar3745@yandex.ru

✉ **Sergey L. Babak** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Russian University of Medicine. E-mail: sergbabak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6571-1220

**Marina V. Gorbunova** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: mgorb@mail.ru

**Mariia A. Karnaushkina** – D. Sci. (Med.), Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

**Рис. 1. Схематическое представление химической формулы эрдостеина (a) и MET-1 (b).** Адаптировано из [3].



кологически активной SH-группой [N-(2-карбоксиметилтиоацетил) гомоцистеина], получившее название активного метаболита M1, или MET-1 [3] (рис. 1).

Известно, что мукоактивные тиолы (мТИО), такие как эрдостеин, N-ацетил-L-цистеин (НАС), S-карбоксиметилцистеин (S-СМС), имеют плейотропные эффекты, особенно среди пациентов с хроническим бронхитом (ХБ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой и, возможно, идиопатическим легочным фиброзом [2]. Традиционно они рассматриваются как мукоактивные агенты, поскольку существенно уменьшают эластичность и вязкость секрета за счет разрыва S-S-связей в белках слизи. Более того, мТИО могут рассматриваться как антиоксиданты по причине существования в них свободных SH-групп, служащих источником «восстанавливающих электронов», а также вследствие возможности пополнения внутриклеточных уровней активных форм глутатиона. Важно и то, что такие тиолы способны препятствовать воспалительным процессам и снижать тонус гладкой мускулатуры бронхов дыхательных путей (ДП) человека. Установлено, что мТИО эффективно подавляют адгезию бактерий к поверхности клеток респираторного эпителия и уменьшают возможность формирования микробных биопленок. Разрушая структуру биопленки, они существенно повышают эффективность антибактериальной терапии [2]. Доказанные эффекты препаратов на основе мТИО обобщены в табл. 1.

Следует оговориться, что клинические свойства эрдостеина как лекарственного препарата всесторонне изучали в 1996 г. [1]. В данном научном обзоре мы анализировали и обобщали новые данные с января 2003 по январь 2023 г. на основании поиска информации в системах Embase, Medline, Scopus, Google Scholar. Мы дополнили поиск отслеживанием обратного цитирования соответствующих публикаций по библиографическим базам данных и провели анализ имеющихся рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по базе ClinicalTrials.gov, выбрав наиболее важные.

## Обновленная фармакология эрдостеина

### Муколитическая активность

Высокая муколитическая активность эрдостеина подтверждена *in vitro* при изучении мукоцилиарного транспорта лабораторных птиц (перепелов), изменении секреции ДП у лабораторных крыс, оценке кашлевого рефлекса (КР) у морских свинок. Например, у перепелов эрдостеин 600 мг/кг (а не 300 мг/кг, как изучалось ранее) значительно усиливал мукоцилиарный транспорт по сравнению с группой сравнения, получившей S-СМС, в которой

**Таблица 1. Доказанные эффекты тиоловых препаратов**

Установленные активности	Эрдостеин	НАС	S-СМС
<i>Муколитическая активность</i>			
Снижение вязкости мукопротеинов	+	+	+
Снижение бронхиальной секреции	-	+	+
Усиление мукоцилиарного клиренса	+	+	+
<i>Антиоксидантная активность</i>			
Снижение прооксидантного профиля	+	+	+
Повышение антиоксидантного профиля	+	+	+
<i>Противовоспалительная активность</i>			
Уменьшение нейтрогенного воспаления	-	+	-
Уменьшение высвобождения цитокинов	+	+	+
Снижение синтеза протеиназ	+	+	-
Снижение уровня провоспалительных белков и активация факторов транскрипции	+	+	+
Прямая и непрямая антибактериальная активность			
Уменьшение нейтрофильных внеклеточных ловушек и активация нейтрофилов	-	+	-
Бактериостатический эффект	-	+	-
Снижение адгезии бактерий к эпителию	+	+	+
Снижение образования биопленок	+	+	-
Усиление активности антибиотиков	+	±	+
Репликация вируса и инфицированность	-	+	+
Примечание: + активность есть; ± активность малоопытна; - активности нет.			

результаты были аналогичны эффектам группы контроля. В другом исследовании *in vitro* эрдостеин значительно усиливал секрецию в ДП крыс, при этом эффект сохранялся на протяжении 24 ч [4]. Кроме того, эрдостеин значительно подавлял КР, вызванный лимонной кислотой, у морских свинок, однако он не оказывал действия на КР, вызванный механическими стимулами. Соответственно, эрдостеин уменьшает ирритативный воспалительный кашель, но не действует на гомеостатический КР, вызванный, например, слизистыми пробками. Такая особенность эрдостеина потенцирует возможность к экспекторации секрета [5]. В исследовании N. Cohen (2006 г.) установлено, что высокая муколитическая активность эрдостеина стимулировала мукоцилиарный клиренс верхних ДП человека при любом типе воспаления (вирусном и бактериальном) [6].

### Антиоксидантная и противовоспалительная активность

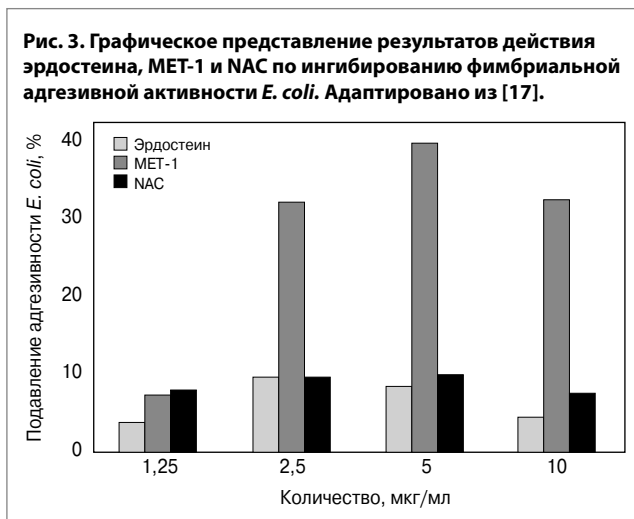
Выраженное антиоксидантное действие связано с MET-1 и его активностью в отношении нейтрофилов и эозинофилов. Такие эффекты MET-1 обнаружены к аниону  $O_2^-$ , перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и хлорноватистой кислоте. Например, *in vitro* эрдостеин (как пролекарство) не изменял количества активных форм кислорода (АФК), но в значительной степени поглощал  $H_2O_2$  и хлорноватистую кислоту [7]. MET-1 активно предотвращал окислительный стресс и повреждения ДНК, вызванные  $H_2O_2$  в клетках A549 аденокарциномы легкого человека, путем удаления из них внутриклеточных АФК [8]. Кроме того, свободная SH-группа MET-1 способна существенно снижать число N-центрированных радикалов, чем объясняется выраженный антиоксидантный эффект [9]. Другие вызванные окислительным стрессом эффекты эрдостеина по предотвращению или уменьшению повреждений легочной ткани обнаружены в эксперименте на моделях лабораторных животных [10].

Поскольку образование АФК активирует различные клеточные «сигнальные пути», что, соответственно, индуцирует экспрессию воспалительных белков, не вызывает

**Рис. 2. Схематическое представление основных сигнальных клеточных путей выработки АФК.**



**Рис. 3. Графическое представление результатов действия эрдостеина, MET-1 и NAC по ингибированию фимбриальной адгезивной активности E. coli.** Адаптировано из [17].



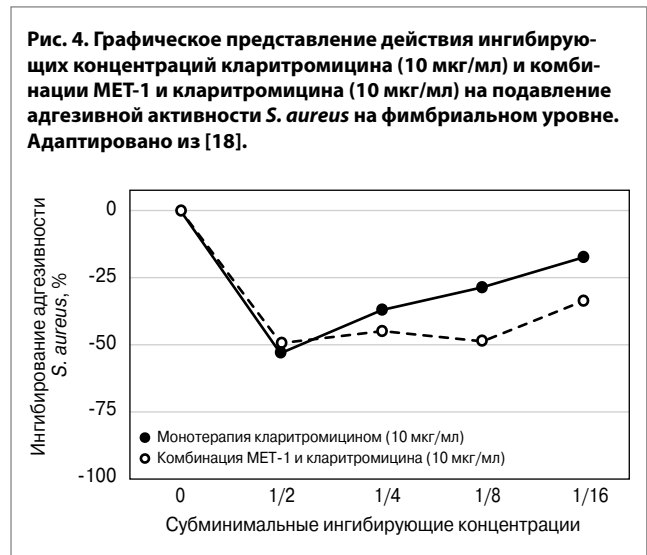
удивления и выраженное противовоспалительное действие эрдостеина [11] (рис. 2).

Эрдостеин подавляет активность:

- 1) провоспалительного нуклеарного фактора каппа-би, индуцируемого липополисахаридами (ЛПС) в макрофагах лабораторной мыши [12];
- 2) фактора некроза опухоли альфа, провоспалительного интерлейкина-1β, радикалов АФК в альвеолярных макрофагах лабораторной крысы [13].

К. Hayashi и соавт. (2000 г.) сообщали о том, что эрдостеин подавляет ЛПС-индуцированное нейтрофильное повреждение легких лабораторных мышей [14], что впоследствии подтверждено при исследовании ЛПС-индуцированного апоптоза бронхиального эпителия лабораторных крыс [15]. В клинических условиях MET-1 выражено подавляет высвобождение эластазы из нейтрофилов человека, вызванное синтетическим хемотаксическим пептидом (N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином) [16]. Эрдостеин и MET-1 оказывают выраженное антибактериальное действие посредством изменения структуры молекул пилина (волоконистого белка бактерий, используемого для обмена генетическим материалом или в качестве механизма клеточной адгезии). Взаимодействие открытых SH-групп с внутрипочечными S-S-связями в пилинах способствует морфологическому изменению структуры пилина (выпрямляет его), что предотвращает связывания бактериальных фимбрий с рецептором эпителиальной клетки (бактериальную адгезию). В исследовании P. Braga и соавт. (2001 г.) MET-1 существенно подавлял бактериальную адге-

**Рис. 4. Графическое представление действия ингибирующих концентраций кларитромицина (10 мкг/мл) и комбинации MET-1 и кларитромицина (10 мкг/мл) на подавление адгезивной активности S. aureus на фимбриальном уровне.** Адаптировано из [18].



зию *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам слизистой оболочки (СО) человека посредством изменений на фимбриальном уровне (рис. 3) [17].

По сравнению с монотерапией комбинирование MET-1 с антибиотиком (кларитромицином) потенцировало подавление адгезивной способности *S. aureus* к клеткам СО человека (рис. 4). Более того, комбинирование MET-1 с ципрофлоксацином значительно подавляло адгезивную способность к клеткам СО человека как *S. aureus*, так и *E. coli* по сравнению с монотерапией ципрофлоксацином [18]. Фактически мукоактивность эрдостеина способствовала лучшему проникновению антибиотиков и положительно влияла на антимикробную терапию [2].

### Роль эрдостеина в терапии пациентов с ХБ и ХОБЛ

В настоящее время существует несколько систематических крупных анализов действия эрдостеина у пациентов с ХБ и ХОБЛ. Первый, выполненный M. Cazzola и соавт. (2010 г.), включил в себя 15 релевантных исследований из 31 обнаруженных. Причинами исключения исследований стали:

- 1) оценка только реологии слизи;
- 2) изучение только диапазона доз;
- 3) неадекватный дизайн;
- 4) отсутствие оценки симптомов до 10 дней;
- 5) недостаточная информация об эффективности.

Кроме того, только одно из 15 отобранных РКИ с репрезентативной выборкой (1046 взрослых пациентов) опубликовано после 1996 г. [19].

В результате метаанализа обнаружено, что терапия эрдостеином приводит к значительному улучшению респираторных симптомов как в сравнении с «привычными» муколитиками (S-CMC, NAC), так и с плацебо. Убедительно показано, что комбинация эрдостеина с антибиотиками более эффективна, чем монотерапия антибиотиками, особенно при инфекционных обострениях у пациентов с ХБ/ХОБЛ. Установлено, что комбинирование эрдостеина со стандартной терапией обострений у пациентов ХОБЛ быстро устраняет симптомы и уменьшает их продолжительность. Однако однозначной пользы эрдостеина по устранению кашля и мокроты у пациентов с ХБ/ХОБЛ стабильного течения не выявлено, что, возможно, связано с коротким периодом наблюдения за такими пациентами в релевантных РКИ [19].

В другом систематическом обзоре с метаанализом M. Cazzola и соавт. (2018 г.) изучали эффекты эрдостеина по результатам 10 РКИ с включением 1278 пациентов с ХБ/ХОБЛ (52,66% – в группе активного лечения, 47,34% – в контрольной). Терапия эрдостеином значительно улучшала клиническую картину по результатам оценочного

**Таблица 2. Влияние эрдостеина на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ**

	Частота обострений, пациент/год		Эффект	
	эрдостеин	плацебо	Δ vs. плацебо, %	p
Все пациенты	0,27	0,51	-44,72	0,003
Пациенты, получающие иГКС-терапию	0,30	0,54	-44,20	0,002
Пациенты, не получающие иГКС-терапию	0,26	0,49	-46,90	0,003

Примечание. Δ vs. плацебо, % – процент различий между основной группой и контролем; p – достоверность различий.

теста по ХОБЛ – CAT-теста (COPD Assessment Test – CAT), а также достоверно уменьшала риски тяжелых обострений с госпитализациями по сравнению с контрольной группой. При назначении эрдостеина пациентам с ХОБЛ значительно уменьшались как время до следующего обострения, так и длительность госпитализации по сравнению с контрольной группой [20].

Отдельного внимания заслуживает апостериорный анализ мультицентрового РКИ RESTORE (Reducing Exacerbations and Symptoms by Treatment with ORal Erdosteine in COPD), выполненный P. Calverley и соавт. (2022 г.), по изучению влияния тиоловых муколитиков на частоту обострений у пациентов с ХОБЛ, получающих и не получающих системные (сГКС) или ингаляционные ГКС (иГКС). Оценку проводили у пациентов с ХОБЛ с умеренными [GOLD-2 (глобальная инициатива по ХОБЛ) 2; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 50–79% от должного; n=254] или тяжелыми (GOLD-3; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 30–49% от должного; n=191) функциональными нарушениями, которым в дополнение к базисной терапии на 12 мес назначали эрдостеин 300 мг 2 раза в день или плацебо [21].

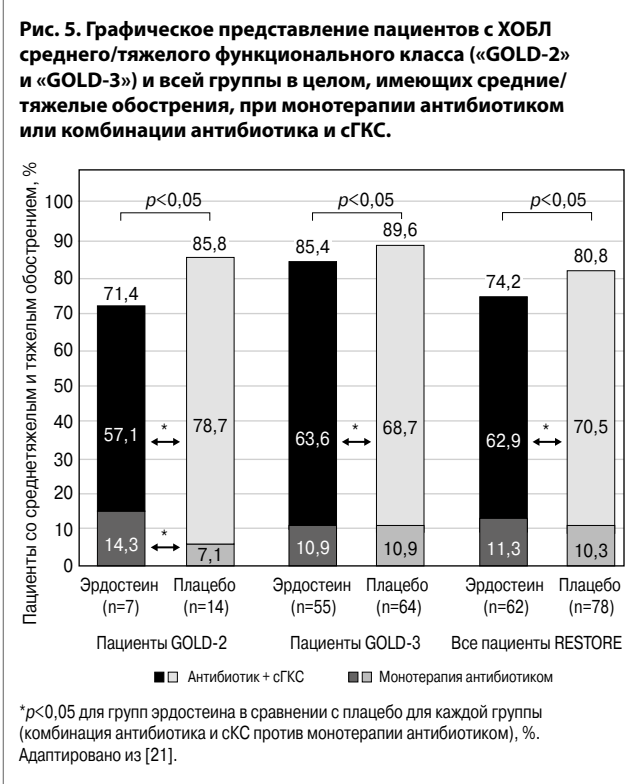
Терапия эрдостеином снижала на 19,4% частоту инфекционных обострений ХОБЛ (0,91 против 1,13 обострения/пациент/год), в основном за счет уменьшения общей частоты обострений, не требующих госпитализации (0,23 против 0,54 обострения/пациент/год). Частота обострений у пациентов ХОБЛ снижалась как при наличии иГКС-терапии (-19,5%; 0,93 против 1,16; p<0,05), так и при ее отсутствии (-19,3%; 0,89 против 1,10; p<0,05), табл. 2 [21]. Несмотря на то что достоверной разницы в частоте средних/тяжелых обострений ХОБЛ не выявлено, в группе эрдостеина отмечено уменьшение продолжительности любых обострений на 24,6% (9,5±7,2 против 12,6±9,7 дня; p<0,05); табл. 3 [21].

Терапию сГКС назначали 89% участникам RESTORE (125/140) для купирования обострений вне зависимости от спирометрической тяжести их функционального состояния. Установлено, что только 85,7% пациентов с ХОБЛ стадии GOLD-2, получавших эрдостеин, нуждались в проведении сГКС-терапии в сравнении с группой плацебо (85,7% против 92,9%; p<0,05), в то время как у 89% пациентов с ХОБЛ (GOLD-3) частота назначения сГКС была одинаковой. Кроме того, назначение эрдостеина уменьшало количество пациентов с ХОБЛ стадии GOLD-2 со средними/тяжелыми обострениями, требующими комбинации антибиотика и сГКС, по сравнению с группой плацебо (71,4% против 85,8%; p<0,05). Аналогичная разница в необходимости терапии антибиотиком и сГКС наблюдалась у пациентов с ХОБЛ стадии GOLD-3 (84,5% против 89,6%; p<0,05) [21].

В подгруппе GOLD-2 со средними/тяжелыми обострениями суммарная доза за 12 мес необходимой сГКС-терапии была ниже среди получающих эрдостеин по сравнению с группой плацебо (251,9 против 320,5 мг/год; p<0,001). Приведенную закономерность обнаруживали за все время наблюдения, несмотря на то что в обеих группах назначена одинаковая

**Таблица 3. Влияние эрдостеина на длительность обострений у пациентов с ХОБЛ**

	Длительность обострений, дни		Эффект	
	эрдостеин	плацебо	Δ vs. плацебо, %	p
Все пациенты	9,1	12,3	-26,0	0,02
Пациенты, получающие иГКС-терапию	9,3	12,5	-22,4	0,04
Пациенты, не получающие иГКС-терапию	9,0	12,1	-25,6	0,02



среднесуточная доза сГКС. Данные различия в дозе необходимой сГКС-терапии объясняются короткой продолжительностью курсов терапии средних/тяжелых обострений ХОБЛ (11,4 против 13,3 дня; p=0,043). В то же время в подгруппе пациентов GOLD-3 как суммарная и среднесуточная доза сГКС-терапии, так и необходимая продолжительность курса не имели отличий между группами (рис. 5) [21].

**Обсуждение**

Различные РКИ и обсервационные наблюдения, посвященные пациентам с ХОБЛ с обострениями различной степени, как правило, исследуют необходимый объем лекарственной терапии, длительность пребывания в стационаре, частоту осложнений, угрожающих жизни пациента. Однако лекарственная профилактика тяжелых обострений у пациентов с ХОБЛ (иГКС-терапия или ингибиторы фосфодиэстеразы-4) остается малоизученной и плохо понимаемой, особенно при выраженной обструкции ДП с воздушными ловушками и уровнями эозинофилии крови ≥150 кл/мкл [22, 23]. Соответственно, тем более интересными выглядят обнаруженные противовоспалительные свойства эрдостеина. Во-первых, они не зависят от уровня эозинофилии крови и позволяют существенно снизить количество обострений и потребность в антибиотикотерапии (АБ-терапии) [24]. Во-вторых, эрдостеин существенно повышает эффекты АБ-терапии как in vivo, так и при

ее комбинировании со стандартной терапией обострений ХОБЛ через обнаруженные механизмы ингибирования бактериальной адгезии и повышения в мокроте концентрации антибиотиков [18–20]. В-третьих, снижение потребности в курсах сГКС-терапии при обострениях у пациентов с ХОБЛ является наилучшей стратегией, влияющей на выживаемость таких пациентов. Результаты исследования RESTORE убедительно показали клиническую значимость и практическую выгоду назначения эрдостеина при обострениях ХОБЛ, по крайней мере в группе пациентов со средними функциональными нарушениями (GOLD-2) [21].

В апостериорном анализе мультицентрового РКИ RESTORE выявлена высокая гетерогенность обострений у пациентов с ХОБЛ. Клинически это означает, что гетерогенные по функциональному классу нарушения пациенты с ХОБЛ будут нуждаться в различной лекарственной терапии в момент обострения болезни. Убедительно показано, что у пациентов с ХОБЛ GOLD-2 при годичном назначении им эрдостеина в дозе 600 мг/сут существенно снижаются не только число обострений заболевания, но и потребность в курсах АБ-терапии. Кроме того, суммарная длительность и потребность в курсах сГКС-терапии при обострениях ХОБЛ существенно уменьшались, как и потребность в госпитализациях таких пациентов [21].

Фактически терапия эрдостеином, существенно снижающая число и длительность обострений у пациентов с ХОБЛ, может быть важной стратегией профилактики заболевания, которой не следует пренебрегать. Следует отметить, что терапию пероральными формами эрдостеина в дозе 600 мг/сут хорошо переносят большинство пациентов с ХОБЛ, и она может стать клинически выгодной стратегией лечения, особенно при низком функциональном классе спирометрических нарушений [21].

## Заключение

Эрдостеин является пролекарством, одобренным для лечения острых и хронических легочных заболеваний. Он относится к тиоловой группе мукоактивных препаратов, которые обладают ценными антиоксидантными, противовоспалительными, антибактериальными свойствами в отношении большинства возбудителей инфекций нижних ДП. Знание об этом позволяет практикующему специалисту избежать значимых ошибок в выборе таргетной мукоактивной терапии. Выбор эрдостеина как мукоактивного препарата с доказанными в ходе РКИ плейотропными эффектами открывает новую страницу в терапии пациентов с ХБ/ХОБЛ, что является важной задачей современной респираторной медицины.

**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. Dechant KL, Noble S. Erdosteine. *Drugs*. 1996;52(6):875-81; discussion 882. DOI:10.2165/00003495-199652060-00009
2. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Thiol-Based Drugs in Pulmonary Medicine: Much More than Mucolytics. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(7):452-63. DOI:10.1016/j.tips.2019.04.015
3. Miyake K, Kaise T, Hosoe H, et al. The effect of erdoesteine and its active metabolite on reactive oxygen species production by inflammatory cells. *Inflamm Res*. 1999;48(4):205-9. DOI:10.1007/s000110050447
4. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. *Lung*. 2008;186(Suppl. 1):S70-3. DOI:10.1007/s00408-007-9065-3
5. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Erdosteine enhances mucociliary clearance in rats with and without airway inflammation. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1998;40(3):165-71. DOI:10.1016/s1056-8719(98)00053-7
6. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2006;196:20-6. DOI:10.1177/00034894061150s904
7. Moretti M, Marchioni CF. An overview of erdoesteine antioxidant activity in experimental research. *Pharmacol Res*. 2007;55(4):249-54. DOI:10.1016/j.phrs.2006.12.006
8. Marabini L, Calò R, Braga PC. Protective effect of erdoesteine metabolite I against hydrogen peroxide-induced oxidative DNA-damage in lung epithelial cells. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(12):700-6. DOI:10.1055/s-0031-1300590
9. Braga PC, Culici M, Dal Sasso M, et al. Free radical scavenging activity of erdoesteine metabolite I investigated by electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Pharmacology*. 2010;85(4):195-202. DOI:10.1159/000275063
10. Demiralay R, Gürsan N, Ozbilim G, et al. Comparison of the effects of erdoesteine and N-acetylcysteine on apoptosis regulation in endotoxin-induced acute lung injury. *J Appl Toxicol*. 2006;26(4):301-8. DOI:10.1002/jat.1133
11. Lee IT, Yang CM. Role of NADPH oxidase/ROS in pro-inflammatory mediators-induced airway and pulmonary diseases. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(5):581-90. DOI:10.1016/j.bcp.2012.05.005
12. Park JS, Park MY, Cho YJ, et al. Anti-inflammatory Effect of Erdosteine in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW 264.7 Cells. *Inflammation*. 2016;39(4):1573-81. DOI:10.1007/s10753-016-0393-4
13. Jang YY, Song JH, Shin YK, et al. Depressant effects of ambroxol and erdoesteine on cytokine synthesis, granule enzyme release, and free radical production in rat alveolar macrophages activated by lipopolysaccharide. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92(4):173-9. DOI:10.1034/j.1600-0773.2003.920407.x
14. Hayashi K, Hosoe H, Kaise T, Ohmori K. Protective effect of erdoesteine against hypochlorous acid-induced acute lung injury and lipopolysaccharide-induced neutrophilic lung inflammation in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(11):1411-6. DOI:10.1211/002235700177414
15. Demiralay R, Gürsan N, Erdem H. Regulation of sepsis-induced apoptosis of pulmonary cells by posttreatment of erdoesteine and N-acetylcysteine. *Toxicology*. 2006;228(2-3):151-61. DOI:10.1016/j.tox.2006.08.027
16. Braga PC, Dal Sasso M, Culici M, et al. Effect of metabolite I of erdoesteine on the release of human neutrophil elastase. *Pharmacology*. 2006;77(3):150-4. DOI:10.1159/000094379
17. Braga PC, Zuccotti T, Dal Sasso M. Bacterial adhesiveness: effects of the SH metabolite of erdoesteine (mucoactive drug) plus clarithromycin versus clarithromycin alone. *Chemotherapy*. 2001;47(3):208-14. DOI:10.1159/000063223
18. Dal SM, Bovio C, Culici M, Braga PC. The combination of the SH metabolite of erdoesteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res*. 2002;28(2-3):75-82.
19. Cazzola M, Floriani I, Page CP. The therapeutic efficacy of erdoesteine in the treatment of chronic obstructive bronchitis: a meta-analysis of individual patient data. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(2):135-44. DOI:10.1016/j.pupt.2009.10.002
20. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Impact of erdoesteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;48:185-94. DOI:10.1016/j.pupt.2017.11.009
21. Calverley PMA, Papi A, Page C, et al. The Effect of Maintenance Treatment with Erdosteine on Exacerbation Treatment and Health Status in Patients with COPD: A Post-Hoc Analysis of the RESTORE Dataset. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1909-20. DOI:10.2147/COPD.S369804
22. Frent SM, Chapman KR, Larbig M, et al. Capturing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with EXACT. A Subanalysis of FLAME. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):43-51. DOI:10.1164/rccm.201801-00380C
23. Wedzicha JA, Buhl R, Singh D, et al. Tiotropium/Olodaterol Decreases Exacerbation Rates Compared with Tiotropium in a Range of Patients with COPD: Pooled Analysis of the TONADO(®)/NAGITO(®) Trials. *Adv Ther*. 2020;37(10):4266-79. DOI:10.1007/s12325-020-01438-3
24. Calverley PM, Page C, Dal Negro RW, et al. Effect of Erdosteine on COPD Exacerbations in COPD Patients with Moderate Airflow Limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2733-44. DOI:10.2147/COPD.S221852

Статья поступила в редакцию /

The article received:

10.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.04.2024



OMNIDOCOR.RU





# Нейтрофильная астма: текущие перспективы

В.В. Гайнитдинова<sup>✉1</sup>, З.М. Мерзоева<sup>1</sup>, А.А. Александрова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

## Аннотация

Астма, вызванная эозинофильным воспалением дыхательных путей, обусловлена воздействием аллергена, хорошо лечится глюкокортикоидными или моноклональными антителами к интерлейкину-4 и 5, но у некоторых пациентов не возникает ответа на данную терапию. Приведенный тип астмы классифицируется как неэозинофильная астма. В зависимости от доли инфильтрирующих клеток неэозинофильную астму можно подразделить на нейтрофильную астму (НА), смешанную гранулоцитарную астму и малогранулоцитарную астму. Нужно отметить, что критерии НА определены недостаточно четко. Например, по данным одного исследования, воспаление считается нейтрофильным при наличии в мокроте менее 2,5% эозинофилов и более 65% нейтрофилов, в то время как согласно результатам другого исследования – при 61% нейтрофилов и более. Роль нейтрофилов при астме изучена, однако возникают споры о наличии НА. В нескольких исследованиях приведены доказательства того, что нейтрофильное воспаление связано с тяжелой астмой и риском обострения астмы. В статье рассматриваются патогенез, определение, биомаркеры НА и потенциальная терапия НА.

**Ключевые слова:** астма, нейтрофилы, эозинофилы, воспаление, биомаркеры, лечение, биологические препараты

**Для цитирования:** Гайнитдинова В.В., Мерзоева З.М., Александрова А.А. Нейтрофильная астма: текущие перспективы. Consilium Medicum. 2024;26(3):187–192. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202658

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## REVIEW

# Neutrophilic asthma: current prospects. A review

Viliya V. Gaynitdinova<sup>✉1</sup>, Zamira M. Merzhoeva<sup>1</sup>, Alena A. Aleksandrova<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital with a Polyclinic, Moscow, Russia

## Abstract

Asthma, caused by eosinophilic inflammation of the airways, is caused by exposure to allergen, is well treated with glucocorticosteroids or monoclonal antibodies to interleukin-4 and 5, but some patients do not develop an answer to this therapy. The given type of asthma is classified as non-eosinophilic asthma. Depending on the proportion of infiltrating cells, non-eosinophilic asthma can be divided into neutrophil asthma (NA), mixed granulocytic asthma, and small ranulocytic asthma. It should be noted that the NA criteria are not clearly defined. For example, in one study, inflammation is thought to be neutrophilic with less than 2.5% of eosinophils and more than 65% of neutrophils in the sputum, while in another study 61% of neutrophils and more are thought to be. The role of neutrophils in asthma has been studied, but there is debate about the presence of NA. Several studies have shown that neutrophilic inflammation is associated with severe asthma and the risk of increased asthma. The article considers pathogenesis, definition, biomarkers NA and potential therapy NA.

**Keywords:** asthma, neutrophils, eosinophils, inflammation, biomarkers, treatment, biological preparations

**For citation:** Gaynitdinova VV, Merzhoeva ZM, Aleksandrova AA. Neutrophilic asthma: current prospects. A review. Consilium Medicum. 2024;26(3):187–192. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202658

## Введение

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением (ХВ) дыхательных путей (ДП) [1]. В патогенезе астмы задействован целый ряд различных типов клеток, включая эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, нейтрофилы, гладкомышечные клетки (ГМК), эпителиальные клетки (ЭК) ДП, а также разнообразные клеточные компоненты [2].

Астма, вызванная эозинофильным воспалением (ЭВ) ДП, обусловлена воздействием аллергена, хорошо лечится глюко-

кортикостероидами или моноклональными антителами к интерлейкину (ИЛ)-4 и ИЛ-5, но у некоторых пациентов не возникает ответа на данную терапию. Приведенный тип астмы классифицируется как неэозинофильная астма (НЭА). В зависимости от доли инфильтрирующих клеток НЭА можно разделить на нейтрофильную астму (НА), смешанную гранулоцитарную астму (СГА) и малогранулоцитарную астму (МГА) [3].

В статье речь пойдет именно о НА как об отдельном фенотипе. Нужно отметить, что критерии НА определены

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Гайнитдинова Вилия Вилевна** – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ivv\_08@mail.ru

**Мерзоева Замира Магомедовна** – канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением Университетской клинической больницы №4, доц. каф. пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: zamira.merzoeva@bk.ru

**Александрова Алена Алексеевна** – врач-пульмонолог ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой». E-mail: alenichik2804@mail.ru

<sup>✉</sup>**Viliya V. Gaynitdinova** – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ivv\_08@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9928-926X

**Zamira M. Merzhoeva** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: zamira.merzoeva@bk.ru; ORCID: 0000-0002-3174-5000

**Alena A. Aleksandrova** – pulmonologist, Central Clinical Hospital with a Polyclinic. E-mail: alenichik2804@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2334-0801

недостаточно четко. Например, по данным одного исследования, нейтрофильное воспаление (НВ) определяется при наличии в мокроте менее 2,5% эозинофилов и более 65% нейтрофилов [4], в то время как согласно другому исследованию – при 61% нейтрофилов и более [5].

Нейтрофилы являются одними из самых распространенных клеток в периферической крови (ПК). Выявлено несколько механизмов, способствующих увеличению продолжительности жизни нейтрофилов, что, в свою очередь, поддерживает ХВ в ДП. Роль нейтрофилов при астме изучена, однако возникают споры о наличии НА [6]. Поскольку глюкокортикоиды повышают выживаемость нейтрофилов, которые конститутивно экспрессируют глюкокортикоидный рецептор (ГР)  $\beta$  [7], считается, что повышение уровня нейтрофилов в ДП при астме является следствием лечения кортикостероидами. Однако нейтрофилы в ДП также обнаруживаются у пациентов с астмой, не принимающих стероиды. В нескольких исследованиях найдены доказательства того, что НВ связано с тяжелой астмой и риском обострения астмы [8].

К. Mincham и соавт. (2021 г.) в обзоре патологии хронических заболеваний легких, включая астму, описали гетерогенность нейтрофилов, их взаимодействие с некоторыми иммунными и структурными клетками, противовоспалительную, рассасывающую и восстанавливающую функции посредством прямой межклеточной коммуникации и с помощью медиаторов. При хронических заболеваниях легких переизбыток нейтрофилов может усугубить воспаление и ремоделирование [9]. Следовательно, НВ участвует в гетерогенности астмы, а лечение, нацеленное на него, может быть важным при тяжелой астме. В статье рассматриваются патогенез, определение, биомаркеры НА и потенциальная терапия НА.

## Определение НА

Фенотип астмы обычно классифицируют по клеточному профилю индуцированной мокроты. У здорового человека данный профиль содержит  $0,4 \pm 0,9\%$  эозинофилов и  $37,5 \pm 20,5\%$  нейтрофилов. Эозинофильная астма (ЭА) определяется как увеличение количества эозинофилов  $>2\%$  или  $3\%$ , а НА – как увеличение количества нейтрофилов  $>60\%$  или  $76\%$  в индуцированной мокроте. МГА определяется как количество нейтрофилов  $<76\%$  и эозинофилов  $<3\%$ , а СГА – как количество нейтрофилов  $>76\%$  и эозинофилов  $>3\%$  [10]. Однако до сих пор нет четкого определения НА. Альтернативные методы, такие как подсчет клеток в промывной жидкости из носа, также использовали для оценки НА или НЭА [11].

## Ассоциация эозинофилов и нейтрофилов

Сосуществование нейтрофилов и эозинофилов наблюдается при тяжелой астме. Недавние исследования показали, что у пациентов с астмой со смесью НВ и ЭВ выявлено ускоренное снижение дыхательной функции. В исследованиях механизма данного сосуществования обнаружено, что активация нейтрофилов может индуцировать миграцию эозинофилов через базальную мембрану с помощью ИЛ-8, а лейкотриен В<sub>4</sub> (ЛТВ<sub>4</sub>)-активированные нейтрофилы, которые индуцируют миграцию эозинофилов и экспрессию Toll-подобного рецептора (TLR)4 на нейтрофилах, могут быть вовлечены в данный механизм [12]. S. Lavinskiene и соавт. (2014 г.) показано, что количество нейтрофилов в мокроте после введения бронхиального аллергена связано с хемотаксисом нейтрофилов ПК у пациентов с астмой [13].

## Патогенез астмы

### Тимус-стромальный лимфопоэтин

Тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) секретируется из множества клеток, включая базофилы, тучные клетки и ЭК ДП. В ДП человека ЭК выделяют TSLP пу-

тем распознавания аллергенов, вирусов, загрязняющих веществ и сигаретного дыма, бактерий и других внешних раздражителей с помощью рецепторов распознавания паттернов. TSLP вызывает аллергическое воспаление/ЭВ и неаллергическое воспаление/ЭВ, а также участвует в НВ при астме [14]. Лиганды TSLP и TLR3 способствуют превращению наивных Т-клеток в клетки Th17 и впоследствии индуцируют рекрутирование нейтрофилов через ИЛ-8 и гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) из ЭК ДП. Полиморфизм TSLP также может быть связан с аллергическим заболеванием и эозинофилией у пациентов с астмой [15].

### Интерлейкин-17

ИЛ-17 является ключевым цитокином при НА. ИЛ-17 и ИЛ-17А продуцируются клетками Th17, врожденными лимфоидными клетками группы 3 и могут стимулировать ЭК и фибробласты, индуцировать активацию и миграцию нейтрофилов с помощью ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). ИЛ-17 индуцирует ГР $\beta$  на ЭК у пациентов с астмой, что может быть связано с резистентностью к глюкокортикоидам при НА. ИЛ-17 индуцирует экспрессию эотаксина в ГМК ДП человека, что может быть связано со смешанным НВ и ЭВ при астме. Уровень ИЛ-17 повышен в биоптате слизистой бронхов при тяжелой астме и в мокроте у пациентов с астмой средней и тяжелой степени [16]. D. Bullens и соавт. (2006 г.) установили, что уровень матричной РНК (мРНК) ИЛ-17 коррелирует с уровнем мРНК ИЛ-8 и с количеством CD3  $\gamma$ -клеток и нейтрофилов, что предполагает связь между ИЛ-17 и НВ. ИЛ-17 также усиливает ИЛ-1 $\beta$ -опосредованное высвобождение ИЛ-8 из ГМК ДП, а комплекс Th17/ИЛ-17 играет основную роль в формировании микробиома у пациентов с астмой [17].

### Бактериальная колонизация и микробиом в ДП при НА

Считается, что кишечные и респираторные микробиомы связаны с патогенезом астмы. Согласно проведенным исследованиям, микробиота ДП при НА отличается от пациентов с другими фенотипами, в том числе с ЭВ [5]. Бактериальная инфекция, обнаруженная в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), выявлена у 1/2 пациентов с НА, а во время обострения астмы у 87,8% больных бактерии присутствуют в мокроте, при этом содержание нейтрофилов превышает 65%. Недавние исследования показали, что при астме профили бактериального микробиома в ДП были связаны с НВ, а также в данный процесс был вовлечен комплекс Th17/ИЛ-17 [18]. Кишечный микробиом также связан с развитием астмы, но его связь с НВ при астме не ясна. Выявлено, что увеличение содержания представителей протеобактерий, таких как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* в ДП, может способствовать НВ и плохому контролю астмы [19]. Отдельно нужно выделить *H. influenzae* в ДП и ее роль в развитии НВ. Установлено, что 80% пациентов с плохо контролируемой астмой имели положительный результат теста на *H. influenzae*, который проводили методом полимеразной цепной реакции. Важно отметить, что даже деградировавшие бактерии могут вызывать значительный воспалительный и иммунный ответ [20].

### Ожирение

Ожирение увеличивает риск развития астмы, ухудшает контроль и ее тяжесть, увеличивает риск госпитализации и снижает чувствительность к ингаляционным кортикостероидам (ИКС), в том числе и в сочетании с  $\beta$ 2-агонистами длительного действия (ДДБА). В исследованиях показано, что астма, связанная с ожирением, не связана с Т2-воспалением, часто имеет позднее начало, преобладает у женщин и характеризуется тяжелым течением. Ожирение связано с воспалительными адипокинами, включая лептин, рези-

стин, липокаин-2, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и интерферон- $\gamma$ . Данные медиаторы вызывают воспаление ДП [21]. Показано, что ИЛ-17А сам по себе или в комбинации с ФНО- $\alpha$  индуцирует выработку ИЛ-8 из ЭК, а сигаретный дым также может усиливать индуцируемую ИЛ-17А продукцию ИЛ-8 и ИЛ-6. При астме ИЛ-6 и ИЛ-8 приводят к активации и рекрутированию нейтрофилов в ДП. У пациентов с астмой, страдающих ожирением, ИЛ-17 связан с резистентностью к стероидам из-за нарушения регуляции ГРа и ГР $\beta$  [22]. Резистентность к инсулину и дефицит витамина D, связанные с ожирением, могут усугублять ремоделирование ДП и гиперреактивность за счет усиления экспрессии лептина, трансформирующего фактора роста  $\beta$ 1, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, а также способствовать развитию НВ [23].

#### **Внеклеточные нейтрофильные ловушки**

Внеклеточные нейтрофильные ловушки (NETs) впервые описаны V. Brinkmann и соавт. в 2004 г. Нейтрофилы, стимулируемые бактериями или медиаторами воспаления, такими как ИЛ-8, фактор, активирующий тромбоциты, и липополисахариды (LPS), высвобождают сети, которые включают эластазу нейтрофилов, катепсин G, миелопероксидазу, дефензины, лактоферрин, гистоны, пентраксин 3, активные формы кислорода и ДНК, чтобы захватывать и поглощать бактерии. NETs – это активная форма гибели нейтрофилов, связанная с образованием NETs. Несколько исследований связали NETs с патогенезом аутоиммунных заболеваний, рака и атеросклероза. Нарушение регуляции NETs также может привести к развитию астмы, хотя механизмы, связанные с NETs, до конца не понятны. На мышинной модели воздействие аллергена с эндотоксином индуцировало NETs [24]. При тяжелой НА N. Krishnamoorthy и соавт. (2018 г.) определили, что содержание нейтрофилов положительно коррелирует с уровнями ИЛ-17 в жидкости БАЛ. Согласно данным другого исследования, уровень внеклеточной ДНК (eDNA) коррелирует с воспалением нейтрофилов, компонентами NET, активностью каспазы-1 и ИЛ-1 $\beta$ . In vitro дезоксирибонуклеаза предупреждала повреждение эпителия, вызываемое NETs [25]. Проведенные исследования показывают, что NETs и eDNA связаны с тяжелой НА.

#### **Клещи домашней пыли и НА**

Клещи домашней пыли являются наиболее важным аллергеном для развития и обострения аллергической астмы, к которому сенсibilизированы 90% случаев детской астмы. В одном из исследований показано, что количество нейтрофилов в мокроте пациентов с НА коррелирует с уровнем специфического иммуноглобулина G к клещу домашней пыли в сыворотке крови. В том же исследовании отмечено, что енолаза, полученная из клеща домашней пыли, индуцирует разрушение эпителиального барьера и НВ на мышинной модели. Антагонисты рецептора 1 и 2 лейкотриена B<sub>4</sub> (BLT1/2) могут уменьшить инфильтрацию нейтрофилов на основе результатов, полученных на модели астмы у мышей, индуцированной клещами домашней пыли и липополисахаридами [26].

#### **Курение сигарет/электронных сигарет**

Считается, что почти 1/4 пациентов с астмой имеют привычку курить. Несколько исследований также показали, что эффективность ИКС снижается у курящих пациентов с астмой. Воздействие электронной сигареты (ЭС) или вейпа индуцирует секрецию протеазы нейтрофилов, матриксной металлопротеиназы-2 (ММП-2) и ММП-9 у здоровых людей. Показано, что курение ЭС связано с астмой у подростков. Исследование, проведенное в Корее, также выявило связь между курением ЭС и диагнозом астмы. Установлено, что жидкость, используемая при курении вейпа, индуцирует выработку ИЛ-6 из ЭК человека, а добавление

никотина еще больше увеличивает его выработку. ЭС содержат никотин, многие другие токсины, твердые частицы и, соответственно, могут ухудшить контроль астмы, вызывая НВ [27]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния ЭС на патогенез астмы и НВ.

#### **Загрязнение воздуха**

О связи загрязнения воздуха с развитием или обострением астмы сообщалось в течение нескольких лет. Окружающую среду или помещения загрязняют дизельные выхлопы, посторонние вещества на рабочем месте, озон, диоксид азота, диоксид серы, табачный дым, источники отопления, дым от приготовления пищи и плесень. Данные загрязнители способствуют обострению астмы в результате окислительного стресса и повреждения, ремоделирования ДП, воспалительных путей, иммунологических реакций и повышения гиперреактивности ДП. Твердые частицы вызывают Th2- и Th17-воспаление при аллергических состояниях, что способствует возникновению ЭВ и НВ при астме. В исследовании in vivo воздействие озона индуцировало секрецию ИЛ-8 из ЭК, что связано с накоплением нейтрофилов в ДП после его воздействия у пациентов с астмой [28].

#### **Гастроэзофагеальный рефлюкс**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – распространенное сопутствующее заболевание при астме, а тяжесть астмы усиливается при осложнении ГЭРБ [29]. ГЭРБ часто сопровождается смешанным ЭВ и НВ. J. Simpson и соавт. (2014 г.) обнаружено, что у пациентов с НА риносинусит и симптомы ГЭРБ встречались чаще, чем у больных с ЭА. Механизм, посредством которого ГЭРБ вызывает или усиливает воспаление ДП при астме, не определен, но ГЭРБ связана с ожирением, что может также привести к возникновению НВ [30].

#### **Биомаркеры НА**

Эндотипы не T2-астмы (НА и МГА) трудно диагностировать из-за отсутствия соответствующих биомаркеров. Тем не менее недавние исследования предложили многообещающий профиль диагностических биомаркеров для НА.

#### **Хитиназа-3-подобный белок**

Хитиназа-3-подобный белок (YKL-40) представляет собой человеческий гликопротеин, который выделяется из нескольких типов клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и ЭК. Уровни YKL-40 в сыворотке связаны с тяжестью астмы, в то время как уровни YKL-40 в легких коррелируют с ремоделированием ДП. В многоцентровом исследовании BIOAIR уровень YKL-40 в сыворотке крови отрицательно коррелировал с функцией легких, но не с уровнем FENO или количеством эозинофилов и нейтрофилов в крови и мокроте [31]. Кластерный анализ показал, что высокие уровни YKL-40 в сыворотке связаны с НА и МГА. У пациентов с высоким уровнем YKL-40 в сыворотке наблюдались тяжелая обструкция ДП, жизнеугрожающие или частые обострения. Показано, что уровень YKL-40 в сыворотке положительно коррелирует с нейтрофилами крови, ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  мокроты, в то время как уровень YKL-40 в мокроте значимо коррелирует с НА, миелопероксидазой мокроты и связан с уровнями ИЛ-8 и растворимых рецепторов ИЛ-6 в мокроте [32]. Следовательно, уровни YKL-40 в сыворотке и мокроте могут быть полезными биомаркерами НА.

#### **Сероводород**

Еще одним перспективным маркером НА является сероводород (H<sub>2</sub>S). По данным исследований, уровни H<sub>2</sub>S в мокроте коррелируют с содержанием в ней нейтрофилов и ограничением воздушного потока. Следовательно, H<sub>2</sub>S мокроты может являться диагностическим маркером НА и предиктором обострения [33].

Таблица 1. Подходы к лечению астмы, связанной с НВ

Подход	Популяция пациентов	Исходы
Отказ от курения	Молодые пациенты с БА в возрасте 19–40 лет, без стероидов, 17% НА	Улучшены контроль над астмой и функция выброса
Снижение массы тела	Пациенты с БА в возрасте 18–75 лет, страдающие ожирением (ИМТ > 35 кг/м <sup>2</sup> )	Улучшены контроль над астмой, КЖ, ФЛ и гиперреактивность ДП
<i>НЛНА</i>		
Терапия	Популяция пациентов	Исходы
Макролиды (азитромицин, кларитромицин)	НЭА или тяжелая НЭА (пациенты в возрасте 18–75 лет)	Снижены частота обострений астмы, КЖ и ФЛ
Ингибитор ФДЭ IV	Пациенты в возрасте 18–70 лет, БА средней и тяжелой степени	Улучшены ФЛ и контроль астмы
Тиотропий	Взрослые пациенты с астмой с симптомами, несмотря на лечение препаратами средней дозы ИКС	Улучшены ФЛ и контроль над астмой, снижен риск тяжелого обострения независимо от воспаления 2-го типа
Тиотропий	Пациенты в возрасте 6–17 лет с тяжелыми симптомами астмы	Улучшены ФЛ и показатели АСQ, снижен риск обострения независимо от воспаления 2-го типа
<i>Специфическое лечение, направленное на подавление нейтрофилов и медиаторов</i>		
Антагонисты CXCR2	Тяжелая форма астмы и количество нейтрофилов в мокроте >40%	Меньше легких обострений и тенденция к улучшению показателей АСQ, но не статистически значимая
<i>Биологические препараты</i>		
Тезепелумаб/ТSLP	Астма средней и тяжелой степени	Снижена частота обострений, улучшены ФЛ, показатели АСQ и AQLQ, независимо от воспаления 2-го типа
Голимумаб/ФНО-α	Неконтролируемая астма с помощью высокодозных ИКС/ДДБА	Улучшен ОФV <sub>1</sub> , обострения нет
Этанерцепт/ФНО-α	Персистирующая астма средней и тяжелой степени	Не улучшены ОФV <sub>1</sub> и АСQ, обострение, АHR, AQLQ
Бродаумаб/ИЛ-17	Астма средней и тяжелой степени с неадекватным контролем, леченная высокими дозами ИКС/ДДБА	Различий в лечении не выявлено
Рисанкизумаб/ИЛ-23	Взрослые пациенты с тяжелой формой БА	Нет улучшения при обострении астмы
Тоцилизумаб/ИЛ-6	Легкая форма астмы	Нет улучшения при бронхоконстрикции, вызванной аллергеном

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; КЖ – качество жизни; ФЛ – функция легких; АСQ – опросник по контролю симптомов астмы; АHR – арил-гидрокарбонный рецептор человека; AQLQ – опросник КЖ; CXCR2 – рецептор для ИЛ-8, который экспрессируется на нейтрофилах.

### Миелопероксидаза

Миелопероксидаза (МПО) – маркер активации нейтрофилов. Показано, что МПО в мокроте положительно коррелирует с уровнями YKL-40 и нейтрофилов в мокроте [34]. МПО в мокроте является полезным биомаркером НА, тогда как повышение ее в сыворотке считается маркером васкулита мелких сосудов.

### Количество нейтрофилов в крови

Определение нейтрофилов в ПК не подходит в качестве сурrogатного маркера НА, определяемой на основе дифференцировки клеток мокроты [35]. Однако показано, что нейтрофилез связан с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и ежегодным снижением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV<sub>1</sub>). Выявлено, что количество нейтрофилов в мокроте после введения бронхального аллергена связано с хемотаксисом нейтрофилов ПК у пациентов с астмой [36].

### МикроРНК

В нескольких исследованиях установлено, что микроРНК являются биомаркерами астмы. R. Panganiban и соавт. (2012 г.) обнаружено усиление регуляции микроРНК-1248 у пациентов с астмой, а также показано, что микроРНК в сыворотке могут быть использованы для определения фенотипа астмы [37]. В других исследованиях выявлено, что уровень miR-199a-5p в мокроте и плазме повышается при НА, а уровни miRNA-199a-5p обратно коррелируют с ОФV<sub>1</sub>. Общегеномный анализ микроРНК в мокроте пациентов с астмой показал, что hsa-miR-223-3p экспрессировался в нейтрофилах и был связан с количеством нейтрофилов в ответ на воздействие озона. Установлено, что miR-223-3p, miR-142-3p и miR-629-3p повышали регуляцию при тяжелой НА. Следовательно, несколько микроРНК являются

биомаркерами для диагностики НА, и они также считаются терапевтическими мишенями [38].

### Ремоделирование ДП при НА

Ремоделирование ДП при астме вызвано ХВ и является характерной чертой БА. Патологические изменения при ремоделировании ДП включают метаплазию слизистой, утолщение ретикулярной базальной мембраны, гиперплазию эпителиальных клеток и гиперсекрецию слизи, инфильтрацию подслизистого слоя воспалительными клетками, отложение внеклеточного матрикса, гиперплазию и гипертрофию клеток гладкой мускулатуры ДП. НА и ремоделирование ДП до конца не изучены. Однако несколько исследований показали, что некоторые из медиаторов и цитокинов НВ могут быть связаны с ремоделированием ДП.

### Лечение

Назначение ИКС является ключевым подходом при астме, но кортикостероиды неэффективны при НА [8]. Лечение астмы, связанной с НВ, может быть немедикаментозным, включать неспецифическое лечение (НЛ) НВ, специфическое лечение, направленное на подавление нейтрофилов и их медиаторов, биологические препараты (табл. 1).

К немедикаментозному лечению относят отказ от курения, снижение массы тела [21, 27].

### Неспецифическое лечение

#### Макролиды

Макролиды выполняют различные функции в дополнение к их действию в качестве антибиотиков. Эффективность азитромицина показана при персистирующей неконтролируемой астме, в частности в данном исследовании: в 43% случаев – ЭА, в 11% – НА, в 30% – МГА, в 4% – СА (данные получены на основе фенотипирования мокроты).

Анализ подгруппы в исследовании AMAZES показал, что азитромицин аналогично эффективен при тяжелой астме в случаях с ЭВ [39]. Эффект азитромицина коррелировал с титром колонизации *H. influenzae*. Исследование AZISAST показало снижение частоты тяжелых обострений при применении азитромицина в лечении тяжелой НЭА. В исследовании тяжелой НА 8-недельный прием данного препарата улучшил качество жизни и снизил уровень ИЛ-8 в ДП и нейтрофилов [40]. Следовательно, длительное лечение макролидами – многообещающая терапия при тяжелой астме, особенно при фенотипе с доминантой нейтрофилов.

#### Ингибиторы ФДЭ IV

Рофлумиласт является пероральным ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ) IV, который используют в лечении пациентов с ХОБЛ. В нескольких исследованиях показана эффективность рофлумиласта отдельно или в комбинации с антагонистом лейкотриеновых рецепторов при астме средней и тяжелой степени [41]. Рофлумиласт ослабляет как ЭВ, так и НВ, вызванное аллергенами. Есть предположения о том, что рофлумиласт и ингаляционные ингибиторы ФДЭ IV могут быть многообещающими при НА [42].

#### Антихолинергические препараты длительного действия

Антихолинергические препараты включены в схемы лечения ХОБЛ и астмы. Они снижали количество эозинофилов у сенсibilизированных мышей, а в модели обструктивного заболевания ДП у крыс тиотропий уменьшал и количество нейтрофилов, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в жидкости БАЛ. В исследовании *in vitro* на ЭК человека тиотропий снижал выработку ИЛ-8, индуцированную ИЛ-17А или липополисахаридами [43]. В клинических исследованиях показано, что тиотропий эффективен в качестве дополнительной терапии к ИКС/ДДБА при неконтролируемой астме. Н. Iwamoto и соавт. (2008 г.) обнаружено, что антихолинергические средства эффективны при НЭА. Установлено, что тиотропий эффективен независимо от эндотипа (Т2 или не-Т2) астмы у взрослых [44].

#### Специфическая терапия, направленная на подавление нейтрофилов и их медиаторов

##### Антагонисты CXCR2

CXCR2 представляет собой рецептор для ИЛ-8, который экспрессируется на нейтрофилах. В 4-недельном клиническом исследовании ингибитор CXCR2 уменьшал содержание нейтрофилов в мокроте и снижал частоту обострений при тяжелой астме. Другой антагонист CXCR2 уменьшал количество нейтрофилов в слизистой оболочке бронхов, мокроте и крови, но не снижал риск обострения [45].

##### Биологические препараты

В настоящее время для пациентов с тяжелой астмой доступно несколько препаратов для биологической генно-инженерной терапии: омализумаб – антитело к иммуноглобулину Е; меполизумаб и реслизумаб – антитела к ИЛ-5; бенрализумаб – антитело к рецептору ИЛ-5  $\alpha$ ; дупилумаб – антитело к рецептору ИЛ-4  $\alpha$ ; тезепелумаб – антитело к TSLP. Приведенные биологические препараты показали клинические преимущества при тяжелой Т2-астме [46].

##### Нацеливание на TSLP

Тезепелумаб рекомендован и включен в схемы лечения тяжелой астмы экспертами GINA в 2022 г. По данным исследований, тезепелумаб снижал частоту обострений и улучшал показатели ОФВ<sub>1</sub>, контроль симптомов БА независимо от типа воспаления (ЭВ или НВ). Таким образом, он может быть эффективен и при тяжелой НА. Недавно разработаны двухфазные антитела к TSLP/ИЛ-13. В настоящее время изучается их эффективность при тяжелой Т2-

и не-Т2-астме [47]. Кроме того, проводится исследование эффективности моноклональных антител к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб, голимумаб), рецептору ФНО- $\alpha$  (этанерцепт), ИЛ-17А (секукинумаб), ИЛ-23 рилсанкизумаб, ИЛ-6 (тоцилизумаб) для лечения БА [48–50].

#### Заключение

Таким образом, патогенез и этиологический фактор НА остаются до конца не изученными. Необходимы дальнейшие исследования и наблюдения с целью получения диагностических критериев, в том числе биомаркеров, которые возможно использовать в клинической практике, и терапевтических мишеней, которые помогут врачу-клиницисту персонализировать лечение пациента с НА, не связанной с Т2-воспалением.

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

**Disclosure of interests.** 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

- Global Initiative for Asthma. 2023 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report>. Accessed: 25.01.2024.
- Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target. *J Immunol Res*. 2017;2017:3743048. DOI:10.1155/2017/3743048
- Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216-28 [Nenasheva NM. Nenasheva N.M. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216-28 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
- Liu W, Chen H, Zhang D, et al. A retrospective study of clinical features of cough variant asthma in Chinese adults. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:3. DOI:10.1186/s13223-019-0318-5
- Taylor SL, Leong LEX, Choo JM, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):94-103.e15. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.044
- Crisford H, Sapey E, Rogers GB, et al. Neutrophils in asthma: the good, the bad and the bacteria. *Thorax*. 2021;76(8):835-44. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215986
- Saffar AS, Ashdown H, Gounni AS. The molecular mechanisms of glucocorticoids-mediated neutrophil survival. *Curr Drug Targets*. 2011;12(4):556-62. DOI:10.2174/138945011794751555
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007;62(12):1043-9. DOI:10.1136/thx.2006.073429
- Mincham KT, Bruno N, Singanayagam A, Snelgrove RJ. Our evolving view of neutrophils in defining the pathology of chronic lung disease. *Immunology*. 2021;164(4):701-21. DOI:10.1111/imm.13419
- Schleich F, Brusselle G, Louis R, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723-32. DOI:10.1016/j.rmed.2014.10.007
- Grunwell JR, Stephenson ST, Tirouvanziam R, et al. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):516-25.e6. DOI:10.1016/j.jaip.2018.08.024

12. Kikuchi I, Kikuchi S, Kobayashi T, et al. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006;34(6):760-5. DOI:10.1165/rcmb.2005-0303OC
13. Lavinskiene S, Bajoriuniene I, Malakauskas K, et al. Sputum neutrophil count after bronchial allergen challenge is related to peripheral blood neutrophil chemotaxis in asthma patients. *Inflamm Res.* 2014;63(11):951-9. DOI:10.1007/s00111-014-0770-0
14. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(8):777-92. DOI:10.1080/14728222.2020.1783242
15. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):89-100. DOI:10.1111/j.1365-2222.2008.03151.x
16. Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1185-7. DOI:10.1016/j.jaci.2009.02.024
17. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res.* 2006;7(1):135. DOI:10.1186/1465-9921-7-135
18. Yang X, Li H, Ma Q, et al. Neutrophilic Asthma Is Associated with Increased Airway Bacterial Burden and Disordered Community Composition. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9230234. DOI:10.1155/2018/9230234
19. Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(3):270-5. DOI:10.1016/j.anaai.2018.12.005
20. Simpson JL, Daly J, Baines KJ, et al. Airway dysbiosis: Haemophilus influenzae and Tropheryma in poorly controlled asthma. *Eur Respir J.* 2016;47(3):792-800. DOI:10.1183/13993003.00405-2015
21. Miethe S, Guarino M, Alhamsan F, et al. Effects of obesity on asthma: immunometabolic links. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(7-8):469-77. DOI:10.20452/pamw.4304
22. Lindén A. Role of interleukin-17 and the neutrophil in asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;126(3):179-84. DOI:10.1159/000049511
23. Cardet JC, Ash S, Kusa T, et al. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respir J.* 2016;48(2):403-10. DOI:10.1183/13993003.00246-2016
24. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. DOI:10.1126/science.1092385
25. Krishnamoorthy N, Douda DN, Brüggemann TR, et al. Neutrophil cytoplasts induce T(H)17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci Immunol.* 2018;3(26):eaao4747. DOI:10.1126/sciimmunol.aao4747
26. Lin J, Huang N, Li J, et al. Cross-reactive antibodies against dust mite-derived enolase induce neutrophilic airway inflammation. *Eur Respir J.* 2021;57(1):1902375. DOI:10.1183/13993003.02375-2019
27. Wu Q, Jiang D, Minor M, Chu HW. Electronic cigarette liquid increases inflammation and virus infection in primary human airway epithelial cells. *PLoS One.* 2014;9(9):e108342. DOI:10.1371/journal.pone.0108342
28. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet.* 2014;383(9928):1581-92. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60617-6
29. Горбань В.В., Ковригина И.В., Горбань Е.В., и др. Синтропия бронхиальной астмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: патогенетические особенности и возможности малоинвазивной диагностики на амбулаторном этапе. *Южно-Российский журнал терапевтической практики.* 2023;4(2):25-34 [Gorban VV, Kovrigina IV, Gorban EV, et al. Syntropy of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease: pathogenetic features and possibilities of minimally invasive diagnostics at the outpatient stage. *South Russian Journal of Therapeutic Practice.* 2023;4(2):25-34 (in Russian)]. DOI:10.21886/2712-8156-2023-4-2-25-34
30. Simpson JL, Baines KJ, Ryan N, Gibson PG. Neutrophilic asthma is characterised by increased rhinosinusitis with sleep disturbance and GERD. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32(1):66-74. DOI:10.12932/AP0322.32.1.2014
31. James AJ, Reinius LE, Verhoek M, et al. Increased YKL-40 and Chitotriosidase in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(2):131-42. DOI:10.1164/rccm.201504-0760OC
32. Liu L, Zhang X, Liu Y, et al. Chitinase-like protein YKL-40 correlates with inflammatory phenotypes, anti-asthma responsiveness and future exacerbations. *Respir Res.* 2019;20(1):95. DOI:10.1186/s12931-019-1051-9
33. Suzuki Y, Saito J, Munakata M, Shibata Y. Hydrogen sulfide as a novel biomarker of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Allergol Int.* 2021;70(2):181-9. DOI:10.1016/j.ait.2020.10.003
34. Hinks TSC, Brown T, Lau LCK, et al. Multidimensional endotyping in patients with severe asthma reveals inflammatory heterogeneity in matrix metalloproteinases and chitinase 3-like protein 1. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):61-75. DOI:10.1016/j.jaci.2015.11.020
35. Zhang XY, Simpson JL, Powell H, et al. Full blood count parameters for the detection of asthma inflammatory phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(9):1137-45. DOI:10.1111/cea.12345
36. Backman H, Lindberg A, Hedman L, et al. FEV(1) decline in relation to blood eosinophils and neutrophils in a population-based asthma cohort. *World Allergy Organ J.* 2020;13(3):100110. DOI:10.1016/j.waojou.2020.100110
37. Panganiban RP, Pinkerton MH, Maru SY, et al. Differential microRNA expression in asthma and the role of miR-1248 in regulation of IL-5. *Am J Clin Exp Immunol.* 2012;1(2):154-65.
38. Cañas JA, Rodrigo-Muñoz JM, Sastre B, et al. MicroRNAs as Potential Regulators of Immune Response Networks in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Immunol.* 2020;11:608666. DOI:10.3389/fimmu.2020.608666
39. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10095):659-68. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31281-3
40. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax.* 2013;68(4):322-9. DOI:10.1136/thoraxjnl-2012-202698
41. Bateman ED, Goehring UM, Richard F, Watz H. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):142-9.e8. DOI:10.1016/j.jaci.2015.11.035
42. Luo J, Yang L, Yang J, et al. Efficacy and safety of phosphodiesterase 4 inhibitors in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2018;23(5):467-77. DOI:10.1111/resp.13276
43. Toumpanakis D, Loverdos K, Tzouda V, et al. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory effects during resistive breathing, an experimental model of severe airway obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2207-20. DOI:10.2147/COPD.S137587
44. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J.* 2008;31(6):1379-80. DOI:10.1183/09031936.00014108
45. Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(7):1097-103. DOI:10.1111/j.1365-2222.2012.04014.x
46. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология.* 2018;28(3):341-58 [Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341-58 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
47. Venkataramani S, Low S, Weigle B, et al. Design and characterization of Zweimab and Doppelmab, high affinity dual antagonistic anti-TSLP/IL13 bispecific antibodies. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018;504(1):19-24. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.08.064
48. Revez JA, Bain LM, Watson RM, et al. Effects of interleukin-6 receptor blockade on allergen-induced airway responses in mild asthmatics. *Clin Transl Immunology.* 2019;8(6):e1044. DOI:10.1002/cti2.1044
49. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(7):697-708. DOI:10.1056/NEJMoa050580
50. Brightling CE, Nair P, Cousins DJ, et al. Risankizumab in Severe Asthma – A Phase 2a, Placebo-Controlled Trial. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1669-79. DOI:10.1056/NEJMoa2030880

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Ассоциация генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к торпидно-текущему туберкулезу легких

М.А. Алыменко<sup>✉1,2</sup>, Р.Ш. Валиев<sup>1</sup>, Н.Р. Валиев<sup>1</sup>, Н.П. Балобанова<sup>2</sup>, А.В. Батищев<sup>2</sup>, И.Н. Трагира<sup>3</sup>, В.А. Липатов<sup>4</sup>, А.В. Полоников<sup>4</sup>, В.М. Коломиец<sup>4</sup>, С.Н. Волкова<sup>5</sup>, Г.С. Маль<sup>4</sup>, В.А. Рагулина<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>2</sup>НОЧУ ВО «Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный аграрный университет им. И.И. Иванова», Курск, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В настоящее время известно, что туберкулез легких (ТЛ) является мультифакториальным заболеванием, в формировании которого определенную роль играют как факторы внешней среды, так и генетические факторы.

**Цель.** Провести ассоциацию генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков – ФБК: *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D) с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ.

**Материалы и методы.** В исследование включили 123 человека с торпидно-текущим ТЛ. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 из цельной крови (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования SNPs.

**Результаты.** Показана ассоциация полиморфизмов генов ФБК с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ, в том числе к определенным клиническим формам ТЛ.

**Заключение.** Установлено, что необходимо внедрение результатов генотипирования ФБК в практику врача-фтизиатра с целью формирования групп риска больных ТЛ, у которых имеется вероятность восприимчивости к данному заболеванию, что, возможно, в будущем обеспечит индивидуализированный подход к профилактике и лечению данных пациентов.

**Ключевые слова:** ферменты биотрансформации ксенобиотиков, хронический туберкулез легких, полиморфизм генов, восприимчивость

**Для цитирования:** Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., Балобанова Н.П., Батищев А.В., Трагира И.Н., Липатов В.А., Полоников А.В., Коломиец В.М., Волкова С.Н., Маль Г.С., Рагулина В.А. Ассоциация генотипов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к торпидно-текущему туберкулезу легких. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):193–198. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202659

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **Алыменко Максим Алексеевич** – канд. мед. наук, ассистент каф. фтизиатрии и пульмонологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, доц. каф. общей биологии и фармации Университета «Синергия». E-mail: maxim.alymenko@gmail.com

**Валиев Равиль Шамилович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии и пульмонологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. фтизиатр Приволжского федерального округа, засл. врач России и Республики Татарстан. E-mail: ravil.valiev@tatar.ru

**Валиев Наиль Равилевич** – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии и пульмонологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: nailvaliev@yandex.ru

**Балобанова Наталья Петровна** – канд. биол. наук, доц., зав. каф. общей биологии и фармации Университета «Синергия». E-mail: Balobanova.np@yandex.ru

**Батищев Александр Витальевич** – канд. экон. наук, доц., зав. каф. искусственного интеллекта и анализа данных Университета «Синергия». E-mail: bat-a-v@yandex.ru

**Трагира Ирина Николаевна** – рук. Центра общей инфектологии ФГБУ НМИЦ ФПИ, гл. инфекционист Центрального федерального округа. E-mail: habicheva72@mail.ru

**Липатов Вячеслав Александрович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. лаб. экспериментальной хирургии и онкологии научно-исследовательского института экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ, проректор по научной работе и инновационному развитию. E-mail: drli@yandex.ru

**Полоников Алексей Валерьевич** – д-р мед. наук, проф., дир. научно-исследовательского института генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: polonikov@rambler.ru

<sup>✉</sup> **Maxim A. Alymenko** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow Financial and Industrial University „Synergy“. E-mail: maxim.alymenko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7341-3648

**Ravil Sh. Valiev** – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ravil.valiev@tatar.ru; ORCID: 0000-0001-8353-8655

**Nail R. Valiev** – Cand. Sci. (Med.), Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: nailvaliev@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6702-6243

**Natalya P. Balobanova** – Cand. Sci. (Biol.), Moscow Financial and Industrial University „Synergy“. E-mail: Balobanova.np@yandex.ru

**Alexander V. Batishchev** – Cand. Sci. (Econ.), Moscow Financial and Industrial University „Synergy“. E-mail: bat-a-v@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4872-0608

**Irina N. Tragira** – Department Head, National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases. E-mail: habicheva72@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6370-779X

**Viacheslav A. Lipatov** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: drli@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6121-7412

**Alexey V. Polonikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: polonikov@rambler.ru; ORCID: 0000-0001-6280-247X

# Association of genotypes of biotransformation enzymes with susceptibility to chronic pulmonary tuberculosis

Maxim A. Alymenko<sup>✉1,2</sup>, Ravil Sh. Valiev<sup>1</sup>, Nail R. Valiev<sup>1</sup>, Natalya P. Balobanova<sup>2</sup>, Alexander V. Batishchev<sup>2</sup>, Irina N. Tragira<sup>3</sup>, Viacheslav A. Lipatov<sup>4</sup>, Alexey V. Polonikov<sup>4</sup>, Vladislav M. Kolomiets<sup>4</sup>, Svetlana N. Volkova<sup>5</sup>, Galina S. Mal<sup>4</sup>, Vera A. Ragulina<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Financial and Industrial University „Synergy“, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>5</sup>Ivanov Kursk State Agrarian University, Kursk, Russia

## Abstract

**Background.** Now it is well-known that the pulmonary tuberculosis is a multifactorial disease in which forming a certain role belongs as factors external the environment, and genetic to factors.

**Aim.** In this study, the association of genes of xenobiotic biotransformation enzymes: *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D) and *GSTT1* (E/D) with susceptibility to torpid pulmonary tuberculosis was carried out.

**Materials and methods.** 123 people suffering from torpid pulmonary tuberculosis were included in the study. Genomic DNA was isolated using Arrow Blood DNA 500 reagent kits from whole blood (at the NorDiag Arrow station). Next, the polymerase chain reaction was staged in real time using sets of reagents for SNPs genotyping.

**Results.** The study showed an association of gene polymorphisms of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to torpid pulmonary tuberculosis, including certain clinical forms of pulmonary tuberculosis.

**Conclusion.** During the conducted research it was established that implementation of results of genotyping of enzymes of biotransformation of xenobiotics in practice of the doctor of the phthisiatrician for the purpose of forming of risk groups of suffering from tuberculosis lungs which have a susceptibility probability to this disease that perhaps in the future will provide the individualized approach to prevention and treatment of these patients is necessary.

**Keywords:** enzymes of biotransformation of xenobiotics, chronic pulmonary tuberculosis, polymorphism of genes, susceptibility

**For citation:** Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, Balobanova NP, Batishchev AV, Tragira IN, Lipatov VA, Polonikov AV, Kolomiets VM, Volkova SN, Mal GS, Ragulina VA. Association of genotypes of biotransformation enzymes with susceptibility to chronic pulmonary tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):193–198. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202659

## Введение

Туберкулез является распространенной инфекцией. По данным Всемирной организации здравоохранения, 1/3 населения земного шара инфицирована микобактериями туберкулеза. Ежегодно им заболевают 10 млн человек, умирают 1,2 млн и еще 208 тыс. – от коинфекции туберкулез/ВИЧ [1].

На современном этапе большое внимание уделяют генетической предрасположенности к развитию ряда заболеваний, в том числе обусловленной воздействием опасных химических веществ на различные системы детоксикации.

Активно изучается роль генов, контролирующих синтез и работу ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК), в частности изоферментов цитохрома P450 и ферментов II фазы биотрансформации (N-ацетилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы), в возникновении нежелательных реакций при химиотерапии туберкулеза, в первую очередь гепатотоксических [2].

В настоящее время проводят исследования влияния полиморфизмов генов, регулирующих процессы биотрансформации, на развитие мультифакториальных заболеваний, которые могут быть спровоцированы действием

внутренних и внешних факторов, в том числе химическим воздействием. Несмотря на многочисленные исследования в области генетики инфекционных заболеваний, многие аспекты функционирования генов, определяющих развитие защитных реакций при внедрении патогена, остаются до конца не установленными [3, 4].

Имеющиеся данные о сложном механизме процессов биотрансформации и ее генетическом регулировании требуют уточнения ее роли в системе поддержания гомеостаза организма в сочетании с другими защитными механизмами.

Разнообразные токсические вещества и продукты их биотрансформации оказывают влияние на различные звенья иммунной системы, поэтому сведения об иммуотропных свойствах ксенобиотиков и защитной роли звеньев иммунитета в реализации токсических эффектов ксенобиотиков активно изучаются.

Исследованиями ряда ученых сформулирована концепция функционального единства механизмов иммунологического и химического гомеостаза, связанных с функциями печени и других барьерных органов. В процессе защиты организма от чужеродных химических соединений возни-

**Коломиец Владислав Михайлович** – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: vlacom@mail.ru

**Волкова Светлана Николаевна** – д-р с.-х. наук, проф., зав. каф. физико-математических дисциплин и информатики ФГБОУ ВО «КГАУ им. И.И. Иванова». E-mail: volkova\_47@mail.ru

**Маль Галина Сергеевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей фармакологии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: mgalina.2013@mail.ru

**Рагулина Вера Алексеевна** – канд. биол. наук, доц. каф. биологической химии ФГБОУ ВО КГМУ. E-mail: lev.ivanowa@yandex.ru

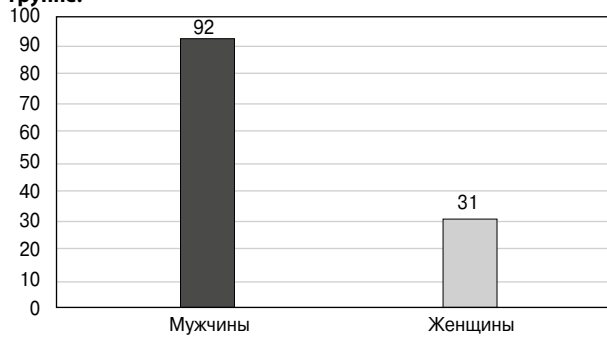
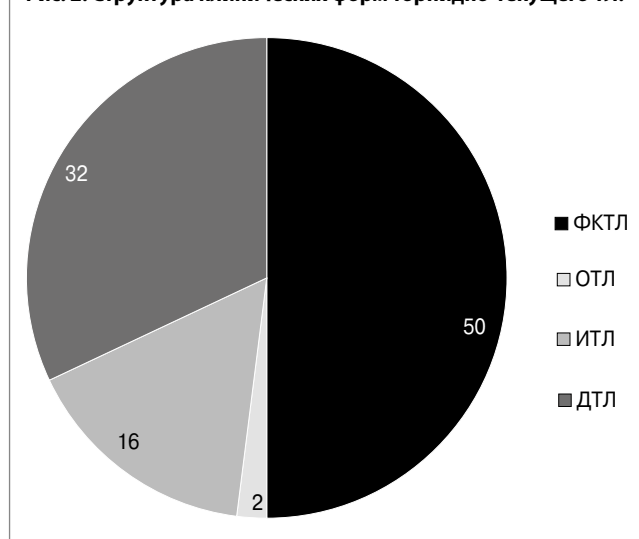
**Vladislav M. Kolomiets** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: vlacom@mail.ru; ORCID: 0009-0002-2042-4460

**Svetlana N. Volkova** – D. Sci. (Agric.), Prof., Ivanov Kursk State Agrarian University. E-mail: volkova\_47@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7247-2432

**Galina S. Mal** – D. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University. E-mail: mgalina.2013@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2723-781X

**Vera A. Ragulina** – Cand. Sci. (Biol.), Kursk State Medical University. E-mail: lev.ivanowa@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9461-9255



**Рис. 1. Распределение больных ТЛ по полу в исследуемой группе.****Рис. 2. Структура клинических форм торпидно-текущего ТЛ.**

кают сопряженные реакции двух типов: индукция синтеза микросомальных монооксигеназ печени и индукция синтеза специфических антител, связывающих ксенобиотики.

При воздействии ксенобиотиков зачастую выявляется нарушение специфического и неспецифического иммунитета. На отдельных производствах сенсибилизацию к производственным аллергенам отмечали практически у всех работников, она характеризовалась гиперчувствительностью замедленного, немедленного или смешанного типов [5].

Ксенобиотики и продукты их биотрансформации (в печени, легких, коже, лимфоцитах) оказывают прямое воздействие на иммунциты и их предшественники, вплоть до полипотентной стволовой кроветворной клетки. Некоторые обладают аллергенным действием (в качестве антигена – гаптена): взаимодействуют с белками крови и других тканей с образованием комплекса, который действует на иммунциты и другие клетки, участвующие в иммунной реакции [6].

Генотип *CYP1A1*\*I/\*V полиморфного локуса Ile462Val гена *CYP1A1* является маркером пониженного риска развития инфильтративного туберкулеза легких – ИТЛ (отношение шансов – ОШ 0,39, 95% доверительный интервал 0,17–0,86), тогда как нулевой генотип *GSTM1*\*0/\*0 гена *GSTM1* является фактором, предрасполагающим к развитию ИТЛ (ОШ 2,74; 95% доверительный интервал 1,66–4,52) [7].

Действие токсиканта вызывает нарушение клеточного иммунитета, а именно сбой в поглощении, переработке, представлении его с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса II, такими как Th1-лимфоциты, продуцирующие интерферон  $\gamma$  и другие цитокины, предшественники Т-киллеров, регуляторные Т-лимфоциты. Кроме того, токсикант нарушает функцию Т-киллеров, осуществ-

ляющих цитотоксическую реакцию. Причиной вторичных (в том числе постинтоксикационных) иммунодефицитных состояний может быть повреждение структуры ДНК лимфоцитов и/или процессов репарации ДНК под влиянием ксенобиотиков и их метаболитов. Реализация иммунотоксического (иммунотропного) эффекта ксенобиотиков и их метаболитов разнообразна [8].

Прямое действие химических веществ на иммунную систему сочетается с опосредованным их влиянием через нервную и эндокринную системы на факторы неспецифической резистентности организма, морфофункциональные структуры специфического иммунитета.

На основании вышеизложенного представлялось интересным изучить влияние полиморфизмов генов ФБК на восприимчивость к торпидно-текущему ТЛ.

**Цель** – исследовать ассоциацию генотипов ФБК: *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D) и *GSTT1* (E/D) с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ и его клиническим формам.

## Материалы и методы

Группа исследования представлена 123 пациентами с торпидно-текущим ТЛ в возрасте от 18 до 65 лет, которые получали интенсивную фазу химиотерапии. Критерием исключения из исследования стали тяжелые сопутствующие заболевания (злокачественные новообразования, системные заболевания кровеносной системы, сердечно-легочная и почечная недостаточность в стадии декомпенсации, резкое истощение, анемия, тиреотоксикоз, психические заболевания).

В ходе исследования соблюдены этические нормы и правила (протокол №04/05 от 27.05.2021 заседания Комитета по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО).

В группе преобладали лица мужского пола – 92 (74,8%) человека (рис. 1). Средний возраст больных, включенных в исследование, составил 46,5 года.

В исследовании преобладали фиброзно-кавернозный ТЛ (ФКТЛ) – 50% и диссеминированный ТЛ (ДТЛ) – 32%, на долю ИТЛ и очагового ТЛ (ОТЛ) пришлось 16% и 2% соответственно (рис. 2).

Генотипирование пациентов проводили в иммуногенетической лаборатории ООО «Томограф» (Курск, Россия). Для проведения молекулярно-генетических исследований у 123 человек взята из вены цельная кровь в пробирку с ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой). Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществляли с помощью наборов реагентов Arrow Blood DNA 500 (на станции NorDiag Arrow). Далее проводили постановку полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов реагентов для генотипирования однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs): *NAT2* [590G>A (rs1799930)], *CYP2E1* [9896C>G (rs2070676)], *ABCB1* [3435T>C (rs1045642)], *GSTM1* (E/D), *GSTT1* (E/D). Постановку проводили согласно протоколу производителя реагентов. Контроль качества результатов генотипирования осуществляли путем случайного, «слепого», отбора 123 пациентов и повторного генотипирования отобранных образцов ДНК по исследуемым полиморфным вариантам генов методом ПЦР в режиме реального времени (по одной ПЦР-плашке для каждого SNP). Сопоставление данных первичного и «контрольного» генотипирования показало 100% воспроизводимость результатов. Ассоциации аллелей и генотипов с восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ оценивали с помощью ОШ. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием программных пакетов SPSS Statistica 26.

## Результаты

В проведенных нами ранее исследованиях установлено, что генотип del/del (D/D) гена *GSTM1* статистически значи-

Таблица 1. Частоты аллелей полиморфизмов генов ФБК у больных торпидно-текущим ТЛ в сравнении с европейской популяцией

Ген	Полиморфизм (rs ID)	Аллель	Частоты аллелей			Уровень значимости различий в частотах аллелей, $p$	
			больные торпидно-текущим туберкулезом (n=123)		контрольная группа (n=746)		европейская популяция (n=1006)
			n	Частота аллеля			
NAT2	590G>A (rs1799930)	G	123	0,711	0,757	0,718	
		A		0,289			0,243
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	C	123	0,947	0,971	0,872	
		G		0,053			0,029
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	T	123	0,496	0,543	0,518	
		C		0,504			0,457

Таблица 2. Распределение частот генотипов ФБК у жителей Курской области

Ген	Полиморфизм (rs ID)	Генотипы	Распределение генотипов		Уровень гетерозиготности <sup>1</sup>		$r^2$
			абс.	%	$H_o$	$H_e$	
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG	64	48,4	0,422	0,39	0,51
		GA	52	42,2			
		AA	7	9,4			
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC	110	0,947	0,053	0,10	0,63
		CG	13	0,053			
		TT	28	22,8			
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TC	66	53,7	0,537	0,50	0,13
		CC	29	23,6			

<sup>1</sup> $H_o$  – наблюдаемая и  $H_e$  – ожидаемая гетерозиготность.<sup>2</sup>Достигнутый уровень значимости точного теста Фишера для равновесия Харди–Вайнберга.

мо ассоциировался с повышенным риском развития ТЛ, тогда как носительство генотипа del/del (D/D) гена *GSTT1* ассоциировано с пониженным риском развития этого заболевания, в то время как полиморфизм 3435T>C *ABCB1* (генотип TC) ассоциировался с повышенной восприимчивостью к ТЛ [9]. Мы проанализировали ассоциации аллельных вариантов генов ФБК и цитокинов с предрасположенностью к формированию деструкции в легочной ткани у больных с впервые выявленным ТЛ. Показано, что отсутствие деструктивных изменений в 89,5% случаев ассоциировалось с носительством генотипа EE (отсутствие делеции) гена *GSTM1* ( $p<0,0001$ ), в то время как генотип DD (наличие делеции) гена *GSTM1* в 56,1% случаев статистически значимо ( $p<0,0001$ ) ассоциировался с наличием деструктивных изменений в легких [9, 10].

Полученные результаты свидетельствуют, что носительство определенных генотипов ферментов метаболизма ксенобиотиков может оказывать существенное влияние на восприимчивость к возникновению ТЛ.

В исследуемой популяции проанализированы частоты аллелей 3 полиморфных вариантов генов ФБК. Использовали гомогенную по этническому составу популяционную выборку неродственных индивидов славянских национальностей (преимущественно русских), проживающих на территории Курской области, общей численностью 869 индивидов. Данная выборка включала пациентов с торпидно-текущим ТЛ (n=123) и популяционную выборку относительно здоровых индивидов из биобанка НИИ генетической молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ (n=746), собранную за период с 2003 по 2017 г. в рамках проводившихся ранее генетико-эпидемиологических исследований различных мультифакториальных заболеваний.

В табл. 1 представлены частоты аллелей полиморфизмов генов ФБК и цитокинов у жителей Курской области в сравнении с европейской популяцией согласно данным dbSNP.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, частоты аллелей полиморфных вариантов генов *CYP2E1*, *NAT2* 590G>A (rs1799930) и *ABCB1* 3435T>C (rs1045642) сопоставимы с таковыми в европейских популяциях.

Распределение частот генотипов исследуемых генов и их соответствие популяционному равновесию Харди–Вайнберга проводили также в объединенной популяционной выборке Курской области. В табл. 2 представлены данные по распределению частот генотипов ФБК у жителей Курской области, которые показывают, что полиморфизм исследуемых генов ФБК у жителей Курской области характеризуется широким аллельным разнообразием – уровень наблюдаемой гетерозиготности варьировал от  $H_o=0,053$  для полиморфизма 9896C>G (rs2070676) гена *CYP2E1* до  $H_o=0,537$  для полиморфизма 3435T>C (rs1045642) гена *ABCB1*.

В табл. 3 представлены результаты анализа ассоциации генотипов ФБК с риском развития торпидно-текущего ТЛ у жителей Курской области. В ходе исследования выявлены статистически значимые ассоциации генотипа EE гена *GSTM1* с пониженной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ( $p<0,0001$ ). Генотип CG 9896C>G (rs2070676) гена *CYP2E1* ассоциировался с повышенной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ( $p=0,04$ ).

В дальнейшем стало интересно провести анализ ассоциации генотипов ФБК с формированием клинических форм торпидно-текущего ТЛ (табл. 4).

В ходе исследования показано, что генотип DD гена *GSTM1* статистически значимо ассоциируется с предрасположенностью к ИТЛ, ДТЛ, ФКТЛ, в то время как генотип EE данного гена ассоциирован с восприимчивостью к ИТЛ, ДТЛ, ФКТЛ. Генотип EE гена *GSTT1* статистически значимо ассоциирован с формированием ДТЛ, ФКТЛ, в то время как генотип DD данного гена – с ДТЛ и ФКТЛ (см. табл. 4). Генотип GG гена *CYP2E1* статистически значимо ассоциирован с формированием ДТЛ, ФКТЛ, в то время как генотип CC – с ДТЛ и ФКТЛ (см. табл. 4).

## Заключение

Туберкулез, как и большинство инфекционных болезней, является мультифакториальным заболеванием. В формировании восприимчивости к ТЛ большую роль играют генетические факторы. Так, количество новых генетических кандидатов восприимчивости к ТЛ постоянно увеличивается

**Таблица 3. Анализ ассоциации генотипов ФБК с предрасположенностью к торпидно-текущему ТЛ**

Ген	SNP D	Генотип	Частоты генотипов				p-уровень
			больные торпидно-текущим ТЛ		контрольная группа		
			абс.	%	абс.	%	
GSTM1	E/D	EE	50	40,7	361	48,4	0,11
		DD	73	59,3	385	51,6	
GSTT1	E/D	EE	107	87,0	383	38,5	<0,0001
		DD	16	13,0	616	61,5	
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG	64	51,0	361	48,4	0,45
		GA	52	42,3	315	42,2	
		AA	7	5,7	70	9,4	
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC	110	89,4	703	94,4	0,04
		CG	13	10,6	41	5,5	
		GG	0	-	1	0,1	
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TT	28	22,8	223	29,9	0,13
		TC	66	53,7	364	48,8	
		CC	29	23,6	159	21,3	

**Таблица 4. Ассоциация генотипов ФБК у больных торпидно-текущим ТЛ с предрасположенностью к определенным клиническим формам**

Ген	SNP D	Генотип	Клинические формы ТЛ				Контрольная группа
			ОТЛ	ИТЛ	ДТЛ	ФКТЛ	
GSTM1	E/D	EE, абс.	1	5*	13*	20**	384
		%	50	25	35,7	42,4	51,5
		DD, абс.	1	15*	27*	41**	362
		%	50	75	64,3	57,6	48,5
GSTT1	E/D	EE, абс.	1	17	38*	41**	615
		%	100	88	95,7	75	82,4
		DD, абс.	1	3	2*	20**	131
		%	0	12	4,3	25	17,6
NAT2	590G>A (rs1799930)	GG, абс.	1	8	20	35	361
		%	50	34,8	61,4	50	48,4
		GA, абс.	0	10	17	26	315
		%	0	52,2	31,8	50	42,2
		AA, абс.	1	2	3	0	70
%	50	13	6,8	0	9,4		
CYP2E1	9896C>G (rs2070676)	CC, абс.	1	3	9**	15**	223
		CG, абс.	0	12	20,5	28,8	29,9
		GG, абс.	1	13	22**	31**	364
ABCB1	3435T>C (rs1045642)	TT, абс.	100	72	59,1	42,3	48,8
		%	0	4	9	15	159
		TC, абс.	0	16	20,5	28,8	21,3
		%	2	20	30	53	703
		CC, абс.	0	0	10	8	42
%	0	0	0	0	1		

\*p<0,05, \*\*p<0,01.

ется. Предполагается, что генетические факторы участвуют в восприимчивости и устойчивости к микробным агентам. ФБК представляют собой сформировавшийся в процессе эволюции механизм адаптации организма к воздействию экзогенных и эндогенных веществ.

Таким образом, генетически детерминированные различия в скорости деградации различных экзогенных и эндогенных веществ могут лежать в основе разной восприимчивости к ТЛ, что может иметь клиническое значение при разработке программ по профилактике, раннему выявлению и лечению торпидно-текущего ТЛ.

**Выводы**

1. Частота вариантного аллеля 9896G полиморфизма rs2070676 гена CYP2E1 в 4 раза ниже в курской популяции в сравнении со средневропейской частотой аллеля. В то же время частоты аллелей полиморфных вариантов генов ФБК, таких как NAT2 590G>A (rs1799930) и ABCB1 3435T>C (rs1045642), сопоставимы с таковыми в европейских популяциях.
2. Полиморфизм исследуемых генов ФБК у жителей Курской области характеризуется широким аллельным разнообразием. Уровень наблюдаемой гетерози-

готности варьировал от  $H_0=0,053$  для полиморфизма 9896C>G (rs2070676) гена *CYP2E1* до  $H_0=0,537$  для полиморфизма 3435T>C (rs1045642) гена *ABCB1*.

3. Генотип EE гена *GSTM1* ассоциировался с пониженной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ( $p<0,0001$ ).
4. Генотип CC гена 9896C>G (rs2070676) *CYP2E1* ассоциировался с повышенной восприимчивостью к торпидно-текущему ТЛ ( $p=0,04$ ).
5. Генотип DD гена *GSTM1* статистически значимо ассоциируется с формированием ИТЛ, ДТЛ и ФКТЛ.
6. Генотип GG гена *CYP2E1* статистически значимо ассоциирован с формированием ДТЛ и ФКТЛ.
7. Целесообразно внедрить генотипирование ФБК в практику врача-фтизиатра с целью формирования групп риска больных ТЛ по вероятности восприимчивости к данному заболеванию, что, возможно, в будущем обеспечит индивидуализированный подход к профилактике и лечению данных пациентов и станет предметом наших дальнейших исследований.

**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 на заседании Комитета по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО (№04/05 от 27.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (№04/05 dated 27.05.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

## Литература/References

1. Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2022 г. [Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022 g. (in Russian)].
2. Можокина Г.Н., Казаков А.В., Елистратова Н.А., Попов С.А. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков и персонализация режимов лечения больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(4):6-12 [Mozhokina GN, Kazakov AV, Elistratova NA, Popov SA. Biotransformation enzymes for xenobiotics and personalization of treatment regimens for tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(4):6-12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2016-94-4-6-12
3. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. *Профилактическая медицина*. 2019;22(3):26-30 [Belushkina NN, Chemezov AS, Pal'tsev MA. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2019;22(3):26-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed20192203126
4. Ozhegova DS, Freidin MB, Pusyrev VP. Using the bioinformatic tools to choose the SNPs with highly possible phenotypic effect. *Eur J Hum Gen*. 2008;16:397.
5. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. СПб. 2017 [Rembovskii VR, Mogilenkova LA. Protssesy detoksikatsii pri vozdeistvii khimicheskikh veshchestv na organizm. Saint Petersburg. 2017 (in Russian)].
6. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Соколова Н.А., и др. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. IV. Туберкулез. *Медицинский алфавит*. 2022;1(6):7-10 [Shcherbo SN, Shcherbo DS, Sokolova NA. Genetic predisposition and resistance to certain infectious diseases. IV. Tuberculosis. *Medical alphabet*. 2022;1(6):7-10 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2022-6-7-10
7. Юнусбаева М.М., Карунас А.С., Бикмаева А.Р., и др. Исследование полиморфных локусов ряда генов цитокинов (TNFA, IL1B, IL1RA) и генов детоксикации ксенобиотиков (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) у больных инфильтративным туберкулезом легких. *Пульмонология*. 2008;(3):59-63 [Yunusbayeva MM, Karunas AS, Bikmaeva AR, et al. Genetic analysis of polymorphic loci of cytokine genes (TNFA, IL1B, IL1RA) and genes of detoxification (CYP1A1, CYP2E1, GSTM1) in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Pulmonologiya*. 2008;(3):59-63 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2008-0-3-59-63
8. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. Иммунотоксикология ксенобиотиков: монография. Саратов. 2007 [Zabrodskii PF, Mandych VG. Immunotoksikologija ksenobiotikov: monografiya. Saratov. 2007 (in Russian)].
9. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Валиев Н.Р., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов с деструкцией легочной ткани у больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(8):25-30 [Alymenko MA, Valiev RSh, Valiev NR, et al. Association of Polymorphic Gene Variants of Xenobiotic Biotransformation Enzymes with Lung Tissue Destruction in Tuberculosis Patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-8-25-30
10. Алыменко М.А., Валиев Р.Ш., Полоников А.В., и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с восприимчивостью к заболеваемости туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(6):17-22 [Alymenko MA, Valiev RSh, Polonikov AV, et al. Association of polymorphic gene variants of xenobiotic biotransformation enzymes with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(6):17-22 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-6-17-22

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024



OMNIDOCOR.RU

# Использование аддитивных технологий с целью повышения приверженности лечению, увеличения эффективности химиотерапии и коррекции показателей тревоги и депрессии среди больных деструктивным туберкулезом легких

А.Г. Наумов<sup>✉1,2</sup>, А.С. Шпрыков<sup>1</sup>, М.А. Долгова<sup>2</sup>, Н.В. Фомина<sup>1,3</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер», Нижний Новгород, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина», Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

**Актуальность.** В настоящее время «золотого стандарта» в вопросах коррекции приверженности лечению больных туберкулезом (ТБ) и ее адекватной оценки не существует. В данной научной работе представлен опыт применения метода трехмерной реконструкции легких (ТМРКЛ), который использовали среди пациентов с ТБ для модификации их уровня приверженности, а также для увеличения эффективности лечения и изменения показателей тревоги и депрессии.

**Цель.** Дать краткую характеристику уровню приверженности лечению и общей эффективности химиотерапии (ХТ) впервые выявленных больных ТБ по данным отделения для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД. Повысить уровень приверженности лечению и увеличить эффективность ХТ впервые выявленных больных деструктивными формами ТБ легких (ТБЛ) с помощью аддитивных технологий методом ТМРКЛ. Оценить и скорректировать динамику проявлений симптомов тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивными формами ТБЛ с помощью аддитивных технологий методом ТМРКЛ.

**Материалы и методы.** В основу исследования положен ретроспективно-проспективный анализ результатов лечения впервые выявленных больных с деструктивными формами ТБЛ (167 человек), которые наблюдались в ГБУЗ НО НОКПД. Пациентов, включенных в исследование, разделили на 2 группы. Пациентам 1-й группы изготовлены легочные модели, среди них проводили анкетирование с помощью опросника MMAS-4 и шкалы HADS. Для пациентов 2-й группы легочные модели не изготавливали, анкетирование не проводили.

**Результаты.** По итогам исследования в отделении для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД (период наблюдения с 2016 по 2020 г.) обнаружена негативная тенденция в увеличении количества самовольных уходов из структурного подразделения и нарушений режима среди пациентов. Эффективным курс полихимиотерапии был признан в 1-й группе (по показателю бактериовыделения) у 93,0% (64/69) пациентов, а во 2-й группе (показатель тот же) – у 67,3% (66/98);  $\chi^2=16,940$ ,  $df=1$ ;  $p<0,001$ . Наибольшее число абациллированных больных наблюдалось в 1-й группе. В случае демонстрации пациентам трехмерных анатомических тактильных моделей легких (ТМАТМЛ) вероятность закрытия полостей распада возрастала на 32,2% ( $\gamma$ -критерий=-0,322;  $p=0,034$ ). Отсутствие факта демонстрации персонализированных ТМАТМЛ (пТМАТМЛ) способствовало увеличению возникновения неблагоприятного исхода терапии на 77,2% ( $\gamma$ -критерий=-0,772;  $p<0,001$ ). Шанс достижения эффективного курса ХТ был выше в 4,2 раза среди больных 1-й группы (отношение шансов 4,267, 95% доверительный интервал 1,523–11,953). В случае отсутствия данных о взаимодействии пациента с пТМАТМЛ увеличивался риск нарушения режима на 47,6% ( $\gamma$ -критерий=-0,476;  $p=0,020$ ). После применения среди пациентов 1-й группы пТМАТМЛ у них возрос уровень приверженности лечению (по данным опросника MMAS-4) с результатом 4 балла [4; 4] – максимальный балл опросника MMAS-4 – ( $W=2278$ ,  $Z=-7,267$ ;  $p<0,001$ ) и существенно снизилась психологическая нагрузка (по данным шкалы HADS) с результатом 7 баллов [5; 10] – «отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии» ( $W=2405$ ,  $Z=-7,165$ ;  $p<0,001$ ).

**Заключение.** Применение аддитивных технологий в противотуберкулезной организации позволило усовершенствовать профиль приверженности больных ТБ полихимиотерапии, увеличить эффективность лечения, скорректировать показатели тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивным ТБЛ.

**Ключевые слова:** туберкулез, реконструкция, легкие, приверженность, эффективность лечения, симптомы, тревога, депрессия

**Для цитирования:** Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Долгова М.А., Фомина Н.В. Использование аддитивных технологий с целью повышения приверженности лечению, увеличения эффективности химиотерапии и коррекции показателей тревоги и депрессии среди больных деструктивным туберкулезом легких. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):199–207. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202743

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Наумов Алексей Георгиевич** – ассистент каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ, врач-фтизиатр отделения для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД.  
E-mail: naumov\_a@pimunn.net

**Шпрыков Александр Сергеевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО ПИМУ.  
E-mail: shprykov\_a@pimunn.net

**Долгова Марина Александровна** – зам. глав. врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ НО НОКПД.  
E-mail: dolgova.marina65@yandex.ru

**Фомина Наталья Вячеславовна** – канд. психол. наук, доц., доц. каф. общей и клинической психологии ФГБОУ ВО ПИМУ, доц. каф. специальной педагогики и психологии ФГБОУ ВО «НГПУ им. К. Минина». E-mail: fominatalya@yandex.ru

✉ **Alexey G. Naumov** – Assistant, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: naumov\_a@pimunn.net; ORCID: 0000-0003-0412-6877

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

**Marina A. Dolgova** – Deputy Chief doctor, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. E-mail: dolgova.marina65@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8046-3114

**Natalia V. Fomina** – Cand. Sci. (Psychol.), Assoc. Prof., Privolzhsky Research Medical University, Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University. E-mail: fominatalya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0290-7549

# The use of additive technologies to increase adherence to treatment, increase the efficiency of chemotherapy and correction of indicators of anxiety and depression among patients with destructive pulmonary tuberculosis

Alexey G. Naumov<sup>✉1,2</sup>, Alexander S. Shprykov<sup>1</sup>, Marina A. Dolgova<sup>2</sup>, Natalia V. Fomina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>3</sup>Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University, Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

**Background.** Currently, there is no «golden standard» in terms of correction of adherence to treatment of patients with tuberculosis and its adequate assessment. This paper presents the experience of applying the 3D lung reconstruction method, which was used among patients with tuberculosis to modify their level of adherence, as well as to increase the effectiveness of treatment and change the indicators of anxiety and depression.

**Aims.** To give a brief description of the level of adherence to treatment and the overall effectiveness of chemotherapy in newly diagnosed patients with tuberculosis according to the data of the department for patients with respiratory tuberculosis of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. To increase the level of adherence to treatment and increase the effectiveness of chemotherapy in newly diagnosed patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis using additive technologies using the method of three-dimensional reconstruction of lung tissue. To assess and correct the dynamics of manifestations of symptoms of anxiety and depression among newly diagnosed patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis using additive technologies using the method of three-dimensional reconstruction of lung tissue.

**Materials and methods.** The present work is based on a retrospective-prospective analysis of the results of treatment of newly diagnosed patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis (167 people), who were observed in the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary. The patients included in the study were divided into two groups. For patients of the 1st group, lung models were made, among them a questionnaire was conducted using the MMAS-4 questionnaire and the HADS scale. For patients of the 2nd group, lung models were not made, and no survey was conducted.

**Results.** According to the results of the study in the department for patients with respiratory tuberculosis of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary (observation period from 2016 to 2020), a negative trend was found in an increase in the number of unauthorized departures from the structural unit and violations of the regimen among patients. A course of polychemotherapy was recognized as effective in the 1st group (in terms of bacterial excretion) in 93.0% of patients (64/69), and in the 2nd group (the same indicator) – in 67.3% (66/98);  $\chi^2=16.940$ ,  $df=1$ ;  $p<0.001$ . The largest number of abacilated patients was observed in the 1st group. In the case of showing patients three-dimensional anatomical tactile models of the lungs, the probability of closing decay cavities increased by 32.2% ( $\gamma$ -test= $-0.322$ ;  $p=0.034$ ). The absence of the demonstration of personalized three-dimensional anatomical tactile models of the lungs contributed to an increase in the occurrence of disadvantage in the outcome of therapy by 77.2% ( $\gamma$ -test= $-0.772$ ;  $p<0.001$ ). The chance of achieving an effective course of chemotherapy was 4.2 times higher among patients of the 1st group (odds ratio 4.267, 95% confidence interval 1.523–11.953). In the absence of data on the patient's interaction with the tactile pulmonary model, the risk of noncompliance increased by 47.6% ( $\gamma$ -test= $-0.476$ ;  $p=0.020$ ). After the use of three-dimensional anatomical tactile models of the lungs among patients of the 1st group, their level of adherence to treatment increased (according to the MMAS-4 questionnaire) with a result of 4 points [4; 4] – maximum score of the MMAS-4 questionnaire – ( $W=2278$ ,  $Z=-7.267$ ;  $p<0.001$ ) and the psychological load significantly decreased (according to the HADS scale) with a score of 7 points [5; 10] – «no significant symptoms of anxiety and depression» ( $W=2405$ ,  $Z=-7.165$ ;  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** The use of additive technologies in the anti-tuberculosis organization has made it possible to improve the profile of adherence of tuberculosis patients to polychemotherapy, increase the effectiveness of treatment, and correct indicators of anxiety and depression among newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis.

**Keywords:** tuberculosis, reconstruction, lungs, adherence, treatment effectiveness, symptoms, anxiety, depression

**For citation:** Naumov AG, Shprykov AS, Dolgova MA, Fomina NV. The use of additive technologies to increase adherence to treatment, increase the efficiency of chemotherapy and correction of indicators of anxiety and depression among patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):199–207. DOI: 10.26442/20751753.2024.3.202743

Вопросы, связанные с разработкой и совершенствованием подходов коррекции уровня приверженности больных туберкулезом (ТБ) противотуберкулезной химиотерапии (ПТБХТ), не прекращают быть актуальными и значимыми в эпоху снижения эпидемиологической напряженности по ряду ключевых показателей специфического процесса во многих странах мира, включая Российскую Федерацию.

Согласно модели, представленной в публикации И.А. Васильевой и соавт. [1], показатель заболеваемости ТБ всего населения, проживающего на территории России, в 2021 г. мог составить 32,3 на 100 тыс. человек при рассчитанном предварительном значении 31,1 на 100 тыс. человек. Уровень смертности от ТБ в России в 2021 г. не должен был превысить показателя 4,3 на 100 тыс. человек [1].

Несмотря на убедительную позитивную эпидемиологическую динамику по ТБ, вызывают настороженность некоторые тенденции, характеризующиеся увеличением числа регистраций больных коинфекцией (ТБ/ВИЧ-инфекция) [2–6], изменением соотношения среди больных ТБ орга-

нов дыхания с бактериовыделением в пользу лиц с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой ЛУ (ШЛУ) возбудителя [2, 7], довольно неудовлетворительными результатами лечения больных ТБ [8–12].

За долгие годы отечественная фтизиатрия как наука аккумулировала большое количество данных о проблеме приверженности больных ТБ ПТБХТ и о методах ее корригирования.

Еще в 1980-х годах профессор А.Г. Хоменко старался акцентировать внимание фтизиатров на важности осуществления контроля за проведением полихимиотерапии (ПХТ), предотвращения отрывов больных от медицинского учреждения и преждевременного прекращения пациентами приема ПТБ препаратов (ПТБП).

С.М. Княжецкий в руководстве по ТБ органов дыхания (1972 г.) полагал, что решение проблемы контроля за приемом антибактериальных препаратов с ПТБ активностью лежит в широкой разъяснительной работе среди больных с привлечением к ней широкого круга общественности.

В некоторых городах СССР ПТБ организации выдавали и продлевали больничные листы неработающим пациентам только лишь в том случае, если они являлись к медицинской сестре и в ее присутствии принимали назначенные врачом-фтизиатром лекарства.

Однако на фоне проводимых мероприятий по укреплению приверженности пациентов с туберкулезной инфекцией ПТБХТ советские специалисты, такие как Е.А. Гинзбург и И.Г. Шкловская (1964 г.), Д.Д. Асеев (1965 г.), проанализировав случаи заболевания ТБ в различных клиниках города Москвы, пришли к выводу, что регулярный прием препаратов наблюдался не более чем у 50% пациентов. Такие же невысокие цифры регистрировали и зарубежные коллеги того времени W. Fox (1958 г.), J. Nyboe и соавт (1963 г.).

В современной России показатели приверженности ХТ, к сожалению, оставляют желать лучшего и практически сопоставимы (в некоторых регионах) с показателями исследования советского периода. Например, по данным Б.И. Гельцера и соавт. [13], пациенты, страдающие ТБ, по разным причинам не принимали назначенные им ПТБ средства в более чем 10% случаев.

Важно отметить, что среди больных ТБ довольно часто наблюдаются состояние стресса [14] и признаки стигматизации со стороны общества [15, 16]. Данные феномены неминуемо приводят к появлению у пациентов ПТБ учреждений страха социальной изоляции, тревожности [17, 18], нарушению эмоционального состояния и депрессивным расстройствам [19]. Еще Г.Р. Рубинштейн в пособии для студентов и врачей (1948 г.) писал следующее: «Неизмеримо большее значение для судьбы туберкулезного больного в эпоху тяжелых потрясений и переживаний имеют в первую очередь факторы нервно-психогенного порядка. Эти факторы, несомненно, доминируют над всеми остальными, они же накладывают особую печать на течение определенных злокачественных форм легочного туберкулеза». Конечно, перечисленные психосоциальные особенности могут влиять неблагоприятным образом на приверженность режиму ПХТ и общую эффективность лечения специфического процесса [20–22].

Считается, что более 80% впервые выявленных пациентов с установленным диагнозом ТБ испытывают выраженные невротические расстройства [23].

Одним из способов модернизации профиля приверженности ПТБП является использование аддитивных технологий, которые начали постепенно распространяться в медицинской среде и получили свое признание у различных исследователей [24–28].

Применение аддитивных технологий, наравне с известными инновационными подходами в коррекции уровня приверженности больных ТБ ПТБХТ [29–33], позволит, по мнению авторов, при предположительно относительно незначительной стоимости внедрения улучшить эффективность терапии за счет сохранения комплаентности к ПТБП, а также уменьшить проявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов ПТБ учреждений.

#### **Цели исследования:**

- 1) дать краткую характеристику уровню приверженности лечению и общей эффективности ХТ впервые выявленных больных ТБ по данным отделения для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД;
- 2) повысить уровень приверженности лечению и увеличить эффективность ХТ впервые выявленных больных деструктивными формами ТБЛ с помощью аддитивных технологий методом трехмерной реконструкции легких (ТМРКЛ);
- 3) оценить и скорректировать динамику проявлений симптомов тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивными формами ТБЛ с помощью аддитивных технологий методом ТМРКЛ.

## **Материалы и методы**

В основу работы положен ретроспективно-проспективный анализ (комбинированное исследование) результатов лечения больных (квотная выборка) с деструктивными формами легочного ТБ, которые наблюдались в ведущей ПТБ организации Нижегородской области ГБУЗ НО НОКПД в период с 09.06.2017 по 17.08.2023 включительно (поперечное исследование).

Минимальный объем выборки для исследования рассчитан с помощью метода К.А. Отдельновой [подробнее см.: 34]. Для контроля над конфаундерами (вмешивающимися факторами) использовали многофакторный линейный регрессионный анализ. В исследовании применили критерии включения и исключения с целью формирования репрезентативной выборки.

Критериями включения пациентов в исследование стали: возраст пациентов – от 15 до 59 лет, отсутствие инвалидности, отсутствие пенсионного статуса, впервые выявленный ТБ, отсутствие данных о прогрессировании либо о рецидиве специфического процесса, наличие деструктивных изменений в легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), назначение курса ХТ (интенсивная фаза лечения) в зависимости от лекарственной чувствительности (ЛЧ) возбудителя, получение информированного добровольного согласия больных на проведение анкетирования и создание ТМРКЛ.

Критериями исключения пациентов из исследования стали: возраст пациентов младше 15 лет или старше 59 лет, наличие пенсионного статуса, наличие группы инвалидности, не поставлен диагноз ТБ, рецидив ТБ, прогрессирование ТБ, верифицирована внелегочная форма ТБ, верифицирован микобактериоз или иное инфекционное заболевание, отсутствие скialogических сведений о наличии деструктивного процесса в легочной ткани, отсутствие данных о получении курса ХТ по поводу туберкулезного процесса, письменный отказ от всех или части элементов исследования.

Согласно предложенной совокупности критериев в исследование привлечено 167 больных.

Пациентов, включенных в исследование, разделили на 2 группы. Каждый пациент с целью формирования «базового» (нативного) уровня приверженности получал специально разработанную памятку с информацией о заболевании, правах и обязанностях, перечне обязательных методов исследования, сроках контроля результативности терапии и важности приема ПТБП.

В 1-ю группу вошли 69 человек (проспективная группа). Для них изготавливали на основе данных КТ ОГК и демонстрировали им в процессе беседы до начала лечения персонализированные трехмерные анатомические тактильные модели легких (пТМАТМЛ). Среди участников группы проводили анкетирование с применением опросника Морриски-Грина (ММАС-4) и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) до получения 1-й дозы ПТБ химиопрепаратов, затем повторно через 30 доз.

Во 2-ю группу вошли 98 человек (ретроспективная группа). Участникам пТМАТМЛ не изготавливали и не демонстрировали. Анкетирование с применением опросника ММАС-4 и шкалы HADS при получении 1-й дозы химиопрепаратов и повторно через 30 доз не проводили.

Временной интервал для оценки приверженности ПТБХТ и динамики проявления симптомов тревоги и депрессии у пациентов выбран в соответствии с опытом специалистов ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» [35].

Для построения пТМАТМЛ использовали протокол (с пометкой на лицевой стороне протокола – «оценка приверженности лечению»), технологическую последовательность, программное обеспечение и оборудование, ранее представленные в печати [24]. В качестве сырья для

3D-принтера применяли темно-серый и белый полилактид (PLA-пластик) компаний Ultimaker (Ultimaker B.V., Utrecht, Нидерланды) и Bestfilament (Россия, ИП Берчук Денис Юрьевич).

Оценка эффективности ХТ осуществлялась по признаку наличия или отсутствия бактериовыделения. Дополнительно проанализированы следующие показатели: количество принятых доз, количество проведенных в стационаре койко-дней (длительность терапии в стационаре), наличие или отсутствие полостей деструкции в легочной ткани, количество случаев нарушений режима лечения и отказов от терапии, длительность прерывания терапии.

Уровень приверженности больных ТБ лечению оценивали по результатам (количеству набранных баллов) опросника MMAS-4, динамику психологического состояния больных ТБ анализировали с помощью шкалы HADS (количество набранных баллов).

Приверженными терапии считали пациентов, набравших 4 балла, недостаточно приверженными при получении ими 3 баллов и не приверженными при количестве баллов от 1 до 2 [36, 37].

Интерпретация результатов шкалы HADS, состоящей из двух субшкал, осуществлялась с помощью следующей градации: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога/депрессия [38, 39].

Анализ статистических данных осуществлялся с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26 64-bit (IBM Corp., США, лицензия предоставлена компанией ООО «Нижновпринт») в среде операционной системы Windows 10 Pro 64-bit (версия 21H1, сборка 19043.1320; Microsoft Corp., США, цифровой тип лицензии на 1 персональный компьютер для домашнего использования, поставщик лицензии ООО «Майкрософт Рус»). Изучение принадлежности выборок к нормальному распределению организовывалось с помощью критериев Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, асимметрии (As) и эксцесса (E); построения графика квантилей (Q–Q plot).

При неподчинении собранных статистических сведений закону нормального (Гауссова) распределения использовали для дальнейших расчетов непараметрические критерии анализа.

Оценку статистических различий между группами (количественные данные) реализовывали с помощью U-критерия Манна–Уитни (U-test), критерия Уилкоксона (W), коэффициентов корреляция Пирсона ( $r_p$ ), Спирмена ( $r_s$ ) и Кендалла (τ) с расчетом их доверительных интервалов (ДИ) при значении доверительной вероятности 0,95. Оценку силы связи коэффициентов корреляции осуществляли с помощью шкалы Чеддока с расчетом коэффициентов дегерминации ( $R^2$ ).

Для анализа количественных данных, которые были распределены нормально, использовали параметрический критерий анализа – непарный t-критерий Стьюдента.

Для выявления статистических различий (качественные данные) между выборками применяли таблицы сопряженности, критерий  $\phi^2$  (Phi-square) для оценки силы связи между номинальными переменными при построении четырехпольных таблиц, критерий  $\chi^2$  Пирсона ( $\chi^2$ -square), точный критерий Фишера (F-test) в случае, если ожидаемое явление принимало значение менее 5,  $\gamma$ -критерий Гудмана–Краскела, критерии тау-b (τ-b) Кендалла, критерий тау-c (τ-c) Стюарта, асимметричный d-критерий Сомерса, отношение шансов (ОШ) с расчетом его 95% ДИ.

Расчет ДИ для частот (качественные данные) осуществлялся с помощью метода Клоппера–Пирсона.

Для прогнозирования значения зависимой переменной по известным значениям независимой переменной

использовали однофакторный линейный регрессионный анализ с расчетом критерия Дарбина–Уотсона (проверка соблюдения условий независимости наблюдений), F-критерия (проверка значимости модели) и оценкой  $R^2$ .

Полученные количественные данные (непараметрические критерии) представлены в тексте в виде  $Me [Q_1; Q_3]$ , отражающих  $Me$  – медиану и  $[Q_1; Q_3]$  – межквартильный интервал.

Для оценки минимального и максимального возраста использовался межквартильный размах с отражением в тексте в виде  $Me [Min-Max]$ , где  $Me$  – медиана и  $[Min-Max]$  – межквартильный размах.

Нормально распределенные данные представлены в тексте в виде  $M \pm Sd$  (95% ДИ), где  $M$  – среднее арифметическое,  $Sd$  – стандартное отклонение, 95% ДИ с указанием нижней и верхней границы.

Полученные качественные данные представлены в тексте в виде  $P \pm \sigma p$  (95% ДИ), где  $P$  – процентная доля,  $\sigma p$  – стандартное отклонение процентной доли, 95% ДИ с указанием нижней и верхней границы.

Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез выбран при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Всего за 5-летний период анализа (с 2016 по 2020 г.) через отделение для больных туберкулезом органов дыхания ГБУЗ НО НОКПД прошло свыше 800 пациентов (804), из них диагноз ТБ удалось верифицировать у более чем 780 больных (787). Несмотря на внушительные цифры, в отделении ГБУЗ НО НОКПД обнаружена негативная тенденция в увеличении количества самовольных уходов из структурного подразделения и нарушений режима среди пациентов [максимальный показатель в 2020 г. – свыше 26% общего числа выбывших (выбыло 139 пациентов), минимальный показатель в 2017 г. – 7,5% общего числа выбывших (выбыло 159 пациентов)]. Систематизировать причины, которые подвели больных к таким решениям, проблематично. В архивной медицинской документации подобные ситуации освещаются достаточно субъективно и скудно. Достоверно известно, что некоторые пациенты, часто без объяснения, отказывались от предложенных им видов медицинских манипуляций (в том числе от приема любых лекарственных средств), другие нередко находились в состоянии алкогольного опьянения перед началом ХТ или в процессе ее проведения, отдельные больные не хотели соглашаться со своим диагнозом и планировали обращаться в другие учреждения и инстанции.

Наравне с указанным недостаточным уровнем приверженности госпитализированных больных ТБ в отделение ГБУЗ НО НОКПД подобранному лечению, что проявлялось в виде самовольных уходов и нарушений режима, общая эффективность терапии (эффективно законченный курс лечения) оставалась желать лучшего и нуждалась в корректировании. Так, в 2020 г. эффективно закончили курс терапии среди впервые выявленных больных (107 пациентов) лишь 51 человек – 47,7%. В предыдущие годы этот показатель не превышал 67%. В отделении наблюдался высокий процент не закрывшихся полостей распада: максимальный показатель зафиксирован в 2016 г. – 40,7% (более 40 человек) от закончивших лечение больных с деструкциями (103 пациента). Показатель абациллирования менее подвержен серьезным изменениям и находился, несмотря на эпидемию COVID-19, которая внесла свои коррективы в работу ПТБ учреждений, в пределах 81% за все годы наблюдений.

В исследовании приняли участие 167 пациентов, из них 57 (34,1%) женщин, 110 (65,9%) мужчин. Медиана возраста всех больных составила 40 [16–59] (критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией по Лиллиефорсу;  $p=0,003$ ,  $As=-0,245$ ,  $E=-0,644$ ); рис. 1.



**Таблица 1. Распределение клинических форм ТБ органов дыхания среди исследуемых больных**

Клинические формы	Общее число		1-я группа (n=69)		2-я группа (n=98)		p*
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Инфильтративный ТБЛ	122	73	50	30	72	43	p>0,05 (U=3288, Z=-0,390; p=0,696)
Диссеминированный ТБ	37	22,2	13	7,8	24	14,4	
Генерализованный ТБ	4	2,4	4	2,4	-	-	
Одиночная туберкулема	2	1,2	1	0,6	1	0,6	
Казеозная пневмония	2	1,2	1	0,6	1	0,6	
Всего	167	100	69	41,4	98	58,6	

\*p рассчитывалось с помощью критерия Манна-Уитни (сравнение рангов).

**Таблица 2. Показатели статуса бактериовыделения и наличия полостей распада у пациентов 1 и 2-й группы**

Группа	Бактериовыделение до начала лечения, абс. (%)		Полости распада до начала лечения, абс. (%)	p*
	наличие	отсутствие		
1-я (n=69)	69 (41,3)	-	69 (41,3)	1) для пары «статус бактериовыделения – номер группы» p>0,05 (χ²=2,771, df=1; p=0,096); 2) для пары «наличие полостей распада – номер группы» рассчитать p невозможно, так как наличие полостей распада до лечения – константа
2-я (n=98)	94 (56,2)	4 (2,5)	98 (58,7)	
Всего	163 (97,5)	4 (2,5)	167 (100)	

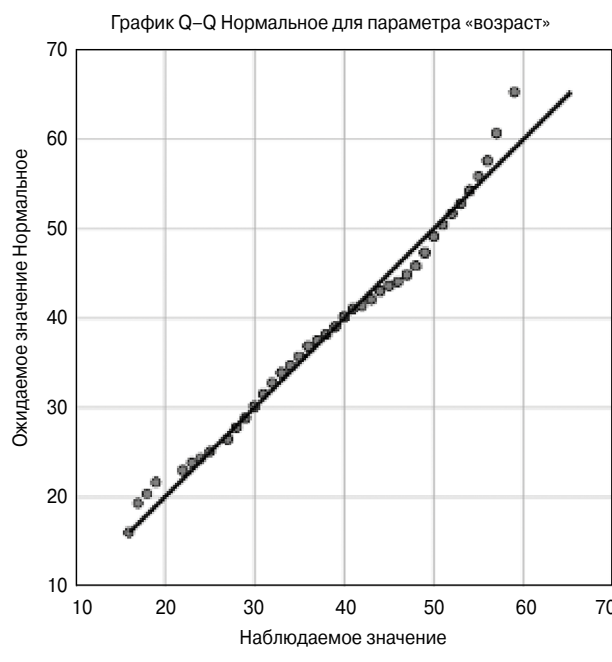
\*p рассчитывалось с помощью критерия χ² Пирсона.

Среди всех участников исследования трудоустроены (работали в государственных или частных учреждениях) – 75 (44,9%) человек, не работали – 87 (52,1%) человек, проходил обучение в школе – 1 (0,6%) человек, в колледже – 3 (1,8%) человека, в вузе – 1 (0,6%) человек. Сопутствующая патология отмечена у 159 (95,2%) пациентов, у 8 (4,8%) больных она отсутствовала.

В 1-й группе были 21 (30,4%) женщина и 48 (69,6%) мужчин; медиана возраста 40 [16–59]. Во 2-й группе женщин было 36 (36,7%), мужчин – 62 (63,3%); медиана возраста 40 [17–59]. При использовании критериев χ² Пирсона и φ² статистически значимых различий между группами по половому параметру обнаружено не было (χ²=0,715, df=1; p=0,398), сила взаимосвязи (значение φ²=0,065) незначительная. Похожие результаты при изучении возрастного параметра получены с помощью критерия Манна-Уитни (U=3142, Z=-0,777; p=0,437).

У всех пациентов туберкулезный процесс носил деструктивный характер. У 122 (73%) пациентов поставлен диагноз «инфильтративный ТБЛ» (преобладающая форма). Диссе-

**Рис. 1. Результат изучения принадлежности выборок к нормальному распределению в виде построения Q-Q plot. Параметр – возраст пациентов обеих групп.**



минированный ТБ зарегистрирован у 37 (22,2%) больных, генерализованный ТБ – у 4 (2,4%) пациентов, одиночная туберкулема – у 2 (1,2%) пациентов и казеозная пневмония – у 2 (1,2%) больных; табл. 1.

Статистически значимых различий между группами при их сравнении по клиническим формам специфического процесса обнаружено не было (U=3288, Z=-0,390; p=0,696).

До начала ХТ полости деструкции наблюдались у 167 (100%) пациентов. Бактериовыделение отмечено у 163 (97,5%) больных; табл. 2.

Статистически значимых различий между группами при их сравнении по параметрам, приведенным в табл. 2, не обнаружено.

Показатель ЛЧ возбудителя ТБ представлен следующим образом: ЛЧ ТБ – 72 (43,1%) пациента, монорезистентный ТБ – 10 (6,0%) пациентов, полихимиорезистентный ТБ – 14 (8,4%) пациентов, МЛУ – 59 (35,3%) пациентов, ШЛУ – 5 (3%) пациентов, ЛЧ неизвестна – 7 (4,2%) пациентов (табл. 3).

Как видно из табл. 3 в исследовании преобладали лица с ЛЧ ТБ [72 (43,1%) человека] и МЛУ ТБ [59 (35,3%) человек]. Различия между группами оказались статистически не значимыми (U=2910, Z=-1,637; p=0,102). Между показателями «клинические формы» и «ЛЧ возбудителя ТБ» выявлена отрицательная корреляция очень слабой силы (τ=-0,072; p=0,309, 95% ДИ -0,172–0,029, R²=0,005).

Длительность терапии в 1-й группе составила 137±68 дней (95% ДИ 121,6–154,3), во 2-й группе – 118±63,8 дня (95% ДИ 106–131,6). Средняя длительность лечения в обеих группах составила 126±66 дней (95% ДИ 116–136). Статистически

**Таблица 3. ЛЧ возбудителя ТБ у пациентов 1 и 2-й группы**

Группа	ЛЧ возбудителя ТБ, абс. (%)						p*
	ЛЧ	монорезистентность	полихимиорезистентность	МЛУ	ШЛУ	ЛЧ неизвестна	
1-я (n=69)	24 (14,3)	4 (2,4)	6 (3,6)	31 (18,5)	3 (1,8)	1 (0,6)	p>0,05 (U=2910, Z=-1,637; p=0,102)
2-я (n=98)	48 (28,8)	6 (3,6)	8 (4,8)	28 (16,8)	2 (1,2)	6 (3,6)	
Всего	72 (43,1)	10 (6,0)	14 (8,4)	59 (35,3)	5 (3,0)	7 (4,2)	

\*p рассчитывалось с помощью критерия Манна-Уитни (сравнение рангов).

Таблица 4. Характеристика пациентов 1 и 2-й группы по основным исследуемым показателям

Показатели	Группа, абс. (%)		p*
	1-я (n=69)	2-я (n=98)	
Закрытие полостей распада	43 (62,3)	45 (45,9)	<b>p&lt;0,05</b> (a - $\chi^2=4,369$ , df=1; p=0,037; в - $\gamma$ -критерий=-0,322; p=0,034)
Прекращение бактериовыделения	64 (93,0)	66 (67,3)	<b>p&lt;0,05</b> (a - $\chi^2=16,940$ , df=1; p<0,001; б - d Сомерса=-0,315; p<0,001; в - $\gamma$ -критерий=-0,772; p<0,001; г - $\tau$ -b=-0,319, p<0,001; д - $\tau$ -c=-0,259; p<0,001)
Количество полученных доз	141,37±68,24 (95% ДИ 124–157)	113,52±59,3 (95% ДИ 101–125)	<b>p&lt;0,05</b> (e - U=2568,5; Z=-2,641; p=0,008)
Длительность терапии в стационаре	137±68 (95% ДИ 121,6–154,3)	118±63,8 (95% ДИ 106–131,6)	p>0,05 (ё - t=1,856, df=165; p=0,065)
Отказ от лечения	2 (2,9)	11 (11,2)	p>0,05 (ж - p=0,076)
Нарушение режима (самовольный уход, состояние алкогольного опьянения, употребление наркотических веществ)	6 (8,7)	21 (21,4)	<b>p&lt;0,05</b> (a - $\chi^2=4,683$ , df=1; p=0,030; в - $\gamma$ -критерий=-0,476; p=0,020)
Длительность прерывания терапии	5 [5; 6]	6 [4; 7]	p>0,05 (e - U=3229, Z=-0,508; p=0,611)

\*p рассчитывалась с помощью критериев: а - критерий  $\chi^2$  Пирсона, б - d Сомерса, в -  $\gamma$ -критерий, г - критерий  $\tau$ -b Кендалла, д - критерий  $\tau$ -c Спюарта, е - Манна-Уитни (сравнение рангов), ё - непарный t-критерий Стьюдента, ж - F-test.

значимых различий между группами по параметру длительности лечения не обнаружено (t=1,856, df=165; p=0,065).

По итогам проведенной ПТБХТ среди пациентов 1-й группы закрытие полостей распада произошло у 62,3±9% больных (95% ДИ 49,8–73,7), прекращение бактериовыделения у 93,0±3% больных (95% ДИ 83,9–97,6). Среднее количество принятых доз ПТБХТ у пациентов 1-й группы было 141,37±68,24 (95% ДИ 124–157). Между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» выявлена положительная корреляция высокой силы ( $r_p=0,775$ ; p<0,001, 95% ДИ 0,660–0,855, R<sup>2</sup>=0,6). Отказ от лечения зарегистрирован у 2 пациентов (2,9±2%; 95% ДИ 0,4–10,1), нарушение режима - у 6 пациентов (8,7±3,4%; 95% ДИ 3,7–17,0).

Среди пациентов 2-й группы закрытие полостей распада произошло у 45,9±5% больных (95% ДИ 35,8–56,3), прекращение бактериовыделения - у 67,3±4,7% больных (95% ДИ 57,1–76,5). Среднее количество принятых доз ПТБХТ у пациентов 2-й группы - 113,52±59,3 (95% ДИ 101–125). Между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» выявлена положительная корреляция высокой силы ( $r_p=0,874$ ; p<0,001, 95% ДИ 0,818–0,914, R<sup>2</sup>=0,76).

Несущественные математические различия между показателями «количество полученных доз» и «длительность терапии в стационаре» связаны с пребыванием некоторых пациентов 1-й группы до перевода в отделение для больных туберкулезом органов дыхания в других клинических подразделениях, где они могли получить незначительное количество доз ПТБП.

Длительность прерывания терапии по наиболее распространенной причине (развитие нежелательных побочных реакций) у пациентов 1-й группы не отличалась от пациентов 2-й группы - 5 [5; 6] у 1-й группы против 6 [4; 7] у 2-й группы (U=3229, Z=-0,508; p=0,611).

Отказ от лечения (2-я группа) зарегистрирован у 11 пациентов (11,2±3,2%; 95% ДИ 5,7–19,2). Нарушение режима (2-я группа) - у 21 пациента (21,4±4,1%; 95% ДИ 14,2–30,3); табл. 4.

Эффективным курс ПТБХТ признан в 1-й группе (по показателю бактериовыделения) у 93,0% (64/69) пациентов, во 2-й группе (показатель тот же) - у 67,3% (66/98).

По показателю «закрытие полостей распада» обнаружены статистически значимые различия между группами ( $\chi^2=4,369$ , df=1; p=0,037). В случае демонстрации пациентам пТМАТМЛ вероятность закрытия полостей распада возросла на 32,2% ( $\gamma$ -критерий=-0,322; p=0,034).

При сравнении двух групп по результатам эффективности курса ПТБХТ обнаружены статистические различия ( $\chi^2=16,940$ , df=1; p<0,001) с несущественной силой связи между изучаемыми признаками (d Сомерса=-0,315,  $\tau$ -b=-0,319,  $\tau$ -c=-0,259), за исключением  $\gamma$ -критерия=-0,772 (отсутствие факта демонстрации пТМАТМЛ может способствовать увеличению возникновения неблагоприятия в исходе терапии на 77,2%).

Наибольшее число абациллированных больных наблюдалось в 1-й группе. По данным табл. 4, благодаря применению пТМАТМЛ среди участников 1-й группы удалось добиться существенных изменений в увеличении эффективности ПТБХТ несмотря на то, что число пациентов с МЛУ (18,5%, 31/69) и ШЛУ (1,8%, 3/69) ТБ было больше в 1-й группе, чем во 2-й - 16,8% (28/98) и 1,2% (2/98) соответственно ( $\chi^2=5,967$ , df=1; p=0,015).

Для сравнительной когорты «отсутствие бактериовыделения - легочная модель продемонстрирована» ОШ=4,267 (95% ДИ 1,523–11,953), что подтверждает гипотезу о влиянии пТМАТМЛ на увеличение эффективности ПХТ в случае их демонстрации больным ТБ (шанс достижения эффективного курса ХТ выше в 4,2 раза среди больных 1-й группы).

Кроме этого, среди пациентов 1-й группы наблюдалось меньшее количество случаев нарушений режима лечения - 6 (8,7%) против 21 (21,4%);  $\chi^2=4,683$ , df=1; p=0,030. В случае отсутствия данных о взаимодействии пациента с пТМАТМЛ (2-я группа) увеличивался риск нарушения режима на 47,6% ( $\gamma$ -критерий=-0,476; p=0,020).

Стоит отметить, что недостаточное количество полученных доз пациентами 2-й группы зависело от количества случаев нарушений режима лечения (R<sup>2</sup>=0,147, критерий Дарбина-Уотсона - 1,856, F-критерий=16,559; p<0,001). У пациентов 2-й группы 14,7% вариальности количества принятых доз обусловлено зарегистрированными эпизодами нарушения лечебно-охранительного режима. Прерывание ХТ в связи с нежелательными побочными реакциями не влияло на количество принятых доз ПТБП у пациентов 2-й группы (R<sup>2</sup>=0,005, критерий Дарбина-Уотсона - 1,669, F-критерий=0,451; p=0,504).

По показателю «отказ от лечения» статистически значимых различий между группами не обнаружено (F-test; p=0,076).

Как уже говорилось в дизайне работы, пациентов 1-й группы анкетировали с помощью опросника MMAS-4 и шкалы HADS до начала ПХТ и через 30 доз. Пациенты 2-й группы не участвовали в данном виде исследования.

Таблица 5. Результаты применения опросника MMAS-4 и шкалы HADS среди пациентов 1-й группы, (n=69)

Показатели	Баллы	p*
MMAS-4 (до начала ПХТ)	1 [1; 2]	$p < 0,05$ (W=2278, Z=-7,267; $p < 0,001$ )
MMAS-4 (через 30 доз)	4 [4; 4]	
HADS (до начала ПХТ)	18,21±7,07 (95% ДИ 16,51–19,91)	$p < 0,05$ (W=2405, Z=-7,165; $p < 0,001$ )
HADS (через 30 доз)	7 [5; 10]	

\*p рассчитывалось с помощью критерия Уилкоксона (W).

Таблица 6. Результаты оценки влияния вмешивающихся факторов на показатели опросника MMAS-4 и шкалы HADS

R <sup>2</sup>	Параметр	p
0,008	MMAS-4 (до лечения) – возраст	0,458
0,015	MMAS-4 (после лечения) – возраст	0,315
0,009	HADS (до лечения) – возраст	0,439
0,005	HADS (после лечения) – возраст	0,576
0,034	MMAS-4 (до лечения) – пол	0,127
0,012	MMAS-4 (после лечения) – пол	0,370
0,005	HADS (до лечения) – пол	0,547
0,011	HADS (после лечения) – пол	0,381

У пациентов 1-й группы уровень приверженности ПХТ до начала ее проведения, по данным опросника MMAS-4, соответствовал 1 баллу [1; 2]. Таким образом, больные не были мотивированы или настроены на проведение лечения. Показатели в совокупности тревоги и депрессии в соответствии с итогами анкетирования пациентов по шкале HADS, как и результаты анкетирования с помощью опросника MMAS-4, находились на неприемлемом уровне (18,21±7,07 баллов; 95% ДИ 16,51–19,91) и имели интерпретацию – «клинически выраженная тревога/депрессия». Однако после применения в 1-й группе пТМАТМЛ у пациентов возрос уровень приверженности ПХТ (по данным опросника MMAS-4) с результатом 4 балла [4; 4] – максимальный балл опросника MMAS-4 – (обнаружены статистически значимые различия: W=2278, Z=-7,267;  $p < 0,001$ ) и существенно снизилась психологическая нагрузка (по данным шкалы HADS) с результатом 7 баллов [5; 10] – «отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии» (обнаружены статистически значимые различия: W=2405, Z=-7,165;  $p < 0,001$ ); табл. 5.

Между показателями «MMAS-4 (через 30 доз)» и «HADS (через 30 доз)» выявлена отрицательная корреляция очень слабой силы ( $r_s = -0,224$ ;  $p = 0,064$ , 95% ДИ -0,443–0,020,  $R^2 = 0,05$ ), что не позволяет сделать заключение о наличии статистически значимой взаимосвязи между этими переменными.

Следовательно, уровень приверженности больных 1-й группы ПХТ после демонстрации им тактильных моделей был модифицирован, несмотря на фактическое отсутствие корреляции между показателями «MMAS-4 (через 30 доз)» и «HADS (через 30 доз)», с положительной тенденцией к его росту и достижению максимального значения (медиана 4 балла). Стоит отметить симптомы тревоги и депрессии, которые были успешным образом скорректированы (медиана 7 баллов).

Во время проведения оценки влияния вмешивающихся факторов (возраст и пол – независимые факторы) на показатели опросника MMAS-4 (до лечения и после лечения – зависимые переменные) и шкалы HADS (до лечения и после лечения – зависимые переменные) методом многофакторного линейного регрессионного анализа были получены следующие R<sup>2</sup> (табл. 6).

Данные коэффициенты детерминации свидетельствовали об отсутствии влияния независимых факторов на изменение зависимых переменных.

## Обсуждение

По итогам исследования была подтверждена гипотеза о влиянии пТМАТМЛ на показатели приверженности лечению – достигнут максимальный уровень значения по опроснику MMAS-4, который равнялся 4 баллам (медиана), – эффективности лечения (процент прекращения бактериовыделения составил более 90%), тревоги и депрессии – минимально достигнутое значение составило 7 баллов (медиана) – среди пациентов 1-й группы.

Больные 2-й группы отличались от пациентов 1-й группы более низким показателем абациллирования (67,3%) и высокой частотой преждевременного прекращения терапии из-за нарушения режима.

К сожалению, осуществить множественное импутирование (математическое моделирование расчета пропущенных значений с помощью генератора случайных чисел и вихря Мерсенна) результатов исследования пациентов 2-й группы на предмет подсчета количества баллов по опроснику MMAS-4 и шкалы HADS с целью сравнения этих переменных с данными пациентов 1-й группы не удалось в связи с отсутствием близко расположенных значений.

Важно подчеркнуть, что среди пациентов 1-й группы закрытие полостей распада произошло в 62,3% случаев в отличие от пациентов 2-й группы, где полости распада были закрыты лишь в 45,9% случаев. Несомненно, данный результат связан с приемом большого количества доз ПТБП пациентами соответствующей группы (на фоне ознакомления с пТМАТМЛ), что подтверждено во время проведения статистического анализа.

Большинству пациентов 1 и 2-й группы после консультации торакального хирурга (ближе к завершению приема ПТБП по интенсивной фазе лечения) предложено оперативное лечение, от которого многие отказались и предпочли вернуться к этому вопросу не ранее чем через 2 мес (контрольное исследование со сдачей мокроты, повторной консультацией торакального хирурга, проведением КТ ОГК во время фазы продолжения терапии).

Многие пациенты из 1-й группы настороженно относились к первой беседе с исследователем на предмет реконструкции легких с использованием аддитивных технологий. Они не отказывались от предложения участвовать в исследовании, но у них возникло ложное представление, что процедура реконструкции носит инвазивный характер. Как правило, после более углубленного разговора с отдельными пациентами их взгляд на грядущую манипуляцию (создание тактильной модели) менялся в положительную сторону.

Поскольку в современной научной отечественной и зарубежной литературе фактически отсутствуют подобные виды исследований с похожими целями и методами изучения, адекватно сопоставить достигнутые результаты с другими работами затруднительно.

Однако необходимо отметить несколько публикаций. J. Silberstein и соавт. в исследовании задекларировали положительный опыт применения хирургических предоперационных макетов с целью их демонстрации больным для образования и укрепления доверительных взаимоотношений между врачебным персоналом и пациентом [40]. В публикации P. Robles-Martinez и соавт. отражены научные сведения о разработке нового стереолитографического способа производства многослойных таблетированных конструкций (полипилюль, или poly pill) с возможностью размещения в них не менее 6 лекарственных препаратов, что, по мнению авторов, должно способствовать увеличению приверженности лечению пациентов с различными заболеваниями, нуждающихся в продолжительной терапии, по сравнению с монопрепаратами [41].

## Заключение

Применение аддитивных технологий в ПТБ организации позволило усовершенствовать профиль приверженности больных ТБ ПХТ, увеличить эффективность лечения, скорректировать показатели тревоги и депрессии среди впервые выявленных больных деструктивным ТБЛ. Залогом успеха в достижении таких результатов, несомненно, являются не только наличие в арсенале клинической базы специализированного оборудования, расходных материалов, технологического алгоритма реконструкции, программного обеспечения и обученных сотрудников, но и желание пациента излечиться от специфического процесса. Из-за текущей ситуации в мире приобретения комплекта оборудования и программных пакетов для аддитивного производства во многие подразделения ПТБ службы России может быть невыполнимо для отечественного здравоохранения. Однако с учетом возможностей современных электронно-цифровых способов передачи данных аддитивные технологии легко масштабируются, что позволяет заинтересованному лицу организовать печать ТМАТМЛ дистанционно с использованием, например, мощностей головного учреждения в иерархии ПТБ службы. Данный факт может упростить дальнейшую интеграцию этого незаменимого во многих областях медицины инструмента в структуру амбулаторной и стационарной фтизиатрической помощи населению.

**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, сбор и обработка материала, написание текста; А.С. Шпрыков, М.А. Долгова – редактирование текста; Н.В. Фомина – научное консультирование.

**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, collection and processing of the material, writing the text; A.S. Shпрыков, M.A. Dolgova – text editing, N.V. Fomina – scientific advice.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена при поддержке ФГБОУ ВО ПИМУ.

**Funding source.** This article was prepared with support of the Privolzhsky Research Medical University.

**Соответствие принципам этики.** Настоящее исследование проведено в соответствии с протоколом №23 от 30.12.2021, прошедшим этическую экспертизу и утвержденным на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО ПИМУ. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Privolzhsky Research Medical University (Protocol №23 of 30.12.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

## Литература/References

1. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 – 2020–2021 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(3):6-12

- [Vasilyeva IA, Testov VV, Sterlikov SA. Tuberculosis situation in the years of the COVID-19 pandemic – 2020–2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(3):6-12 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-3-6-12
2. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(8):15-24 [Nechaeva OB. Tb situation in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(8):15-24 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-8-15-24
3. Цыбикова Э.Б., Пунга В.В., Русакова Л.И. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(12):9-17 [Tsybikova EB, Punga VV, Rusakova LI. Tuberculosis with concurrent HIV infection in Russia: Statistics and correlations. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(12):9-17 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-12-9-17
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. Letang E, Ellis J, Naidoo K, et al. Tuberculosis-HIV co-infection: Progress and challenges after two decades of global antiretroviral treatment roll-out. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(7):446-54. DOI:10.1016/j.arbr.2019.11.013
6. Bruchfeld J, Correia-Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(7):a017871. DOI:10.1101/cshperspect.a017871
7. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020 [Sterlikov SA, Nechaeva OB, Galkin VB, et al. Otrasleyevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoi raboty v 2018–2019 gg. Analiticheskii obzor osnovnykh pokazatelei i statisticheskie materialy. Moscow: RIO TSNIOIZ, 2020 (in Russian)].
8. Chakaya J, Khan M, Ntoumi F, et al. Global tuberculosis report 2020 – reflections on the Global TB burden, treatment and prevention efforts. *Int J Infect Dis*. 2021;113 Suppl. 1(Suppl. 1):S7-12. DOI:10.1016/j.ijid.2021.02.107
9. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5-17 [Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(11):5-17 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
10. Панова Л.В., Овсянкина Е.С., Ловачева О.В., и др. Персонифицированное лечение туберкулеза легких с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(2):55-63 [Panova LV, Ovsyankina ES, Lovacheva OV, et al. Individual treatment of pulmonary MDR/XDR tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(2):55-63 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2018-96-2-55-63
11. Белостоцкий А.В., Касаева Т.Ч., Кузьмина Н.В., Нелидова Н.В. Проблема приверженности больных туберкулезом к лечению. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;4:4-9 [Belostotsky AV, Kasaeva TCh, Kuzmina NV, Nelidov NV. Problem of treatment adherence in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;4:4-9 (in Russian)].
12. Jang JG, Chung JH. Diagnosis and treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Yeungnam Univ J Med*. 2020;37(4):277-85. DOI:10.12701/yujm.2020.00626
13. Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Кривелевич Е.Б., и др. Некоторые подходы к оценке эффективности региональной фтизиатрической службы. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(12):28-34 [Geltser BI, Shakhgelydyan KI, Krivelevich EV, et al. Certain approaches to efficiency evaluation of the regional tb services. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(12):28-34 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-12-28-34
14. Пьянзова Т.В. Вопросы взаимоотношений в диаде врач – пациент. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;1:3-8 [Pyanzova TV. Problems in the physician-patient dyad. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;1:3-8 (in Russian)].
15. Paul S, Akter R, Aftab A, et al. Knowledge and attitude of key community members towards tuberculosis: Mixed method study from BRAC TB control areas in Bangladesh. *BMC Public Health*. 2015;15:52. DOI:10.1186/s12889-015-1390-5
16. Лепшина С.М., Ряполова Т.Л., Лепшина Е.А., Атаев О.В. Мультирезистентный туберкулез: проблема стигматизации, самостигматизации, дискриминации больных. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020;24(4):457-9 [Lepshina SM, Ryapolova TL, Lepshina EA, Ataev OV. Multi-resistant tuberculosis: The problem of stigmatization, self-stigmatization, discrimination of patients. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology*. 2020;24(4):457-9 (in Russian)].
17. Kibrilji E, Bez Y, Yilmaz A, et al. High social anxiety and poor quality of life in patients with pulmonary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(3):e413. DOI:10.1097/MD.0000000000000413
18. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.Б., и др. Особенности переносимости противотуберкулезной химиотерапии с учетом психологического статуса пациентов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(4):15-9 [Zolotova NV, Baranova GV, Streltsov VV, et al. Specific features of anti-tuberculosis chemotherapy tolerance in the light of psychological status of patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(4):15-9 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-4-15-9

19. Золотова Н.В., Баранова Г.В., Стрельцов В.В., и др. Психологические особенности впервые выявленных больных туберкулезом легких в аспекте оказания психотерапевтической помощи в период стационарного лечения. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(1):18-24 [Zolotova NV, Baranova GV, Streltsov VV, et al. Specific psychological features of new pulmonary tuberculosis patients in the context of psychotherapeutic care during in-patient treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(1):18-24 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-1-18-24
20. Rondags A, Himawan AB, Metsemakers JF, Kristina TN. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jepara, central Java, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45(4):859-68. PMID:25427354
21. Shen TC, Wang CY, Lin CL, et al. People with tuberculosis are associated with a subsequent risk of depression. *Eur J Intern Med*. 2014;25(10):936-40. DOI:10.1016/j.ejim.2014.10.006
22. Shiotani R, Hennink M. Socio-cultural influences on adherence to tuberculosis treatment in rural India. *Glob Public Health*. 2014;9(10):1239-51. DOI:10.1080/17441692.2014.953562
23. Ломаченков В.Д., Кошелева Г.Я. Психологические особенности мужчин и женщин, впервые заболевших туберкулезом легких, и их социальная адаптация. *Проблемы туберкулеза*. 1997;74(3):9-11 [Lomachenkov VD, Kosheleva GYa. Psychological characteristics of men and women with pulmonary tuberculosis for the first time, and their social adaptation. *Problemy Tuberkuleza*. 1997;74(3):9-11 (in Russian)].
24. 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. The experience of using additive technologies for three-dimensional reconstruction of the lungs in the clinical practice of a tuberculosis dispensary. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):109-17 (in Russian)]. DOI:10.18093/0869-0189-2022-32-1-109-117
25. Ma L, Zhou Y, Zhu Y, et al. 3D-printed guiding templates for improved osteosarcoma resection. *Sci Rep*. 2016;6:23335. DOI:10.1038/srep23335
26. Доценко И.А., Котомцев В.В., Медвинский И.Д., и др. Использование аддитивных технологий в персонализированной хирургии позвоночника (экспериментальное исследование). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(2):83-8 [Dotsenko IA, Kotomtsev VV, Medvinskiy ID, et al. Additive technologies in spinal personalized surgery (experimental study). *Russian Medical Review*. 2020;4(2):83-8 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2020-4-2-83-88
27. Ruiters S, Sun Y, de Jong S, et al. Computer-aided design and three-dimensional printing in the manufacturing of an ocular prosthesis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):879-81. DOI:10.1136/bjophthalmol-2016-308399
28. Mulberry G, White KA, Vidya M, et al. 3D printing and milling a real-time PCR device for infectious disease diagnostics. *PLoS One*. 2017;12(6):1-18. DOI:10.1371/journal.pone.0179133
29. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Кошкина О.Г., и др. Опыт использования мобильного приложения для повышения приверженности к лечению больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):17-24 [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Koshkina OG, et al. Experience of using a mobile app to improve adherence to treatment in patients with TB/HIV coinfection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):17-24 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2021-99-11-17-24
30. Павлюченкова Н.А., Васильева И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е. Видеоконтролируемое лечение – инновационный метод мониторинга терапии туберкулеза в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(2):53-60 [Pavlyuchenkova NA, Vasilyeva IA, Samoylova AG, Tyulkova TE. Video observed treatment is an innovative method of tuberculosis treatment observation in resource-limited health care settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(2):53-60 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2022-100-2-53-60
31. Шерстнева Т.В., Скорняков С.Н., Подгаева В.А., и др. Мультидисциплинарный подход в работе по формированию приверженности лечению больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(1):34-41 [Sherstneva TV, Skornyakov SN, Podgaeva VA, et al. Multidisciplinary approach to supporting treatment compliance in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(1):34-41 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-1-34-41
32. Wang N, Shewade HD, Thekkur P, et al. Electronic medication monitor for people with tuberculosis: Implementation experience from thirty countries in China. *PLoS One*. 2020;15(4):e0232337. DOI:10.1371/journal.pone.0232337
33. Park S, Sentissi I, Gil SJ, et al. Medication event monitoring system for infectious tuberculosis treatment in Morocco: A retrospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(3):412. DOI:10.3390/ijerph16030412
34. Баврина А.П. Основные понятия статистики. *Медицинский альманах*. 2020;3(64):101-11 [Bavrina AP. Basic concepts of statistics. *Medicinskij Almanah*. 2020;3(64):101-11 (in Russian)].
35. Филиппов А.В., Мельникова И.Н., Косенков С.А., и др. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2019;1:42-9 [Filippov AV, Melnikova IN, Kosenkov SA, et al. Evaluation of the treatment adherence in TB-patients: experience of the graduated scale in the in-patient clinic. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2019;1:42-9 (in Russian)].
36. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):63-5 [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: The pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-5 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65
37. Небиридзе Д.В., Сарычева А.Ф., Камышова Т.В., Сафарян А.С. Актуальные вопросы контроля артериальной гипертензии и нарушения липидного обмена: фокус на приверженность. *Профилактическая медицина*. 2015;18(6):87-90 [Nebiridze DV, Sarycheva AF, Kamyshova TV, Safarian AS. Topical issues of the control of hypertension and lipid metabolic disturbances: A focus on medication adherence. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2015;18(6):87-90 (in Russian)]. DOI:10.17116/profmed201518687-90
38. Пушкарев Г.С., Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Бессонов И.С. Надежность и валидность русскоязычной версии шкалы DS14 у больных ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(6):50-4 [Pushkarev GS, Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI, Bessonov IS. Reliability and validity of Russian version of DS14 Score for ischemic heart disease patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(6):50-4 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2016-6-50-54
39. Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д., и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив*. 2014;86(12):53-60 [Shalnova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(12):53-60 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh2014861253-60
40. Silberstein JL, Maddox MM, Dorsey P, et al. Physical models of renal malignancies using standard cross-sectional imaging and 3-dimensional printers: A pilot study. *Urology*. 2014;84(2):268-72. DOI:10.1016/j.urol.2014.03.042
41. Robles-Martinez P, Xu X, Trenfield SJ, et al. 3D printing of a multi-layered poly pill containing six drugs using a novel stereolithographic method. *Pharmaceutics*. 2019;11(6):274. DOI:10.3390/pharmaceutics11060274

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.04.2024