

CONSILIUM MEDICUM

Том 26, №9, 2024

VOL. 26, No. 9, 2024

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ OTORHINOLARYNGOLOGY PULMONOLOGY

■ Диабет-ассоциированные поражения легких

■ Генно-инженерная терапия бронхиальной астмы, полипозного риносинусита и atopического дерматита

■ Опасный тандем – ХОБЛ и сердечно-сосудистая коморбидность

■ Антибиотики в терапии инфекций нижних дыхательных путей – «иссякающий источник»

■ Бронхоэктазы: современное состояние проблемы

■ Продуктивный кашель: возможности фармакотерапии

■ Аллергический и вазомоторный ринит: универсальное решение

■ Многоликий риносинусит

■ Круговорот инфекций верхних дыхательных путей: от ринита до фарингита

CONSILIUM MEDICUM

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

ТОМ 26, №9, 2024

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

Главный редактор номера:

РАЗДЕЛ «ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ»

Свистушкин Валерий Михайлович,

д.м.н., проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа, дир. клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Россия

РАЗДЕЛ «ПУЛЬМОНОЛОГИЯ»

Зайцев Андрей Алексеевич,

д.м.н., проф., гл. пульмонолог, Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, проф. каф. госпитальной терапии №2, Российский университет медицины, засл. врач РФ, Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2024, том 26, №9

Авдеев Сергей Николаевич

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

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, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Россия

Карпищенко Сергей Анатольевич,

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

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 500 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

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

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

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

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

Все права защищены. 2024 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

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

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

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

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Юлия Астраханцева

Литературный редактор-корректор:

Екатерина Голованова

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. 9, 2024

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

Editor-in-Chief of the issue:

OTORHINOLARYNGOLOGY

Valery M. Svistushkin,

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

PULMONOLOGY

Andrei A. Zaitsev,

M.D., Ph.D., Professor, Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2024, Volume 26, No. 9

Sergey N. Avdeev,

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

Alexander 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,

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

Sergey A. Karpishchenko,

MD, PhD, Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

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

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

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

Circulation: 22 500 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

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

consilium.orscience.ru

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

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

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

All rights reserved. 2024.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

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

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

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

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Yulia Astrakhantseva

Literary Editor-Proofreader:

Ekaterina Golovanova

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint
28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



CONSILIUM
MEDICUM

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

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

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор (Москва)
Ильина Н.И., профессор (Москва)
Феденко Е.С., профессор (Москва)
Фомина Д.С., доцент (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

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

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Лазебник Л.Б., профессор (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г. (Москва)
Жучков М.В. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Тамразова О.Б., профессор (Москва)
Халдин А.А., профессор (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

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

КАРДИОЛОГИЯ

Андреев Д.А., профессор (Москва)
Аронов Д.М., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор (Кемерово)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор (Москва)

Бойцов С.А., академик РАН, профессор (Москва)
Жиров И.В., профессор (Москва)
Никифоров В.С., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор (Москва)
Терещенко С.Н., профессор (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Синицын В.Е., профессор (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор (Москва)
Воробьева О.В., профессор (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор (Москва)
Дамулин И.В., профессор (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор (Москва)
Левин О.С., профессор (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Федин А.И., профессор (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор (Москва)

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ

Блохин Б.М., профессор (Москва)
Руднов В.А., профессор (Екатеринбург)
Шифман Е.М., профессор (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., доцент (Москва)
Лысенко Л.В., профессор (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

ПЕДИАТРИЯ

Геппе Н.А., профессор (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор (Москва)
Гусева Н.Б., профессор (Москва)
Жолобова Е.С., профессор (Москва)
Морозов Д.А., профессор (Москва)
Османов И.М., профессор (Москва)
Яцкы С.П., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор (Москва)
Белевский А.С., профессор (Москва)
Визель А.А., профессор (Казань)
Зайцев А.А., профессор (Москва)
Илькович М.М., профессор (Санкт-Петербург)
Курбачева О.М., профессор (Москва)
Синопальников А.И., профессор (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор (Москва)
Загребнева А.И., доцент (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор (Москва)
Шостак Н.А., профессор (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор (Москва)
Коков Л.С., академик РАН, профессор (Москва)
Семитко С.П., профессор (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аль-Шукри А.С., профессор (Москва)
Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Забиров К.И., профессор (Москва)
Коган М.И., профессор (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Мишин В.Ю., профессор (Москва)
Степанян И.Э., профессор (Москва)
Шмелев Е.И., профессор (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор (Москва)
Дибиров М.Д., профессор (Москва)
Золотухин И.А., профессор (Москва)
Стойко Ю.М., профессор (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор (Москва)
Демидова И.Ю., профессор (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор (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)
 Daria S. Fomina, MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, 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)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii N. Andreev, MD, 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, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

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

DERMATOVENEROLOGY

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

Denis A. Andreev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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)
 Igor V. Zhirov, 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)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

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)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, 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)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

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

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
 Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

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. Ryazantsev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Ismail M. Osmanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 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)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alena I. Zagrebneva, 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. Sokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Adel S. Al-Shukri, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigorii G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

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)
 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
Особенности микробиоты полости носа у пациентов с аллергическим ринитом	
И.А. Сайченко, Ф.П. Алиджанова, Д.В. Зюзина, М.А. Дюкова, Д.Г. Байбурдян, К.П. Раевский	557
	ОБЗОР
Современные возможности терапии острого риносинусита с применением растительных препаратов	
В.М. Свистушкин, Л.В. Селезнева, М.В. Свистушкин, Г.В. Лебедева, И.А. Зинченко	562
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Комплексный подход в лечении пациента с хроническим тонзиллитом. Клинический случай	
Х.Т. Абдулкеримов, К.И. Карташова	571
	КОНСЕНСУС
Острые респираторные вирусные инфекции: консенсус о рациональной терапии	
А.А. Зайцев, Н.А. Мирошниченко, А.Ю. Овчинников, Ю.О. Николаева	575
	ОБЗОР
Укачивание и периферические расстройства равновесия	
С.В. Лиленко	579
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Нейтрофильные внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза хронического риносинусита без полипов	
В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Б.В. Пинегин, Н.В. Воробьева, А.С. Деханов, Ю.А. Дагиль, А.Р. Миронова	587
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Модифицированный инфрапромонториальный трансканальный доступ к верхушке пирамиды височной кости. Клинический случай	
Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, О.А. Пасичина, О.С. Панина, С.В. Коханюк, А.М. Шамхалова	594
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Сочетанная патология различных органов и систем у детей с врожденной атрезией хоан	
А.И. Асманов, Н.Д. Пивнева, О.И. Белова	601
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Врожденные пороки развития гортани в детском возрасте	
Ю.Е. Степанова 	605
	ОБЗОР
Терапевтический потенциал мезенхимных стволовых клеток и выделенных из них внеклеточных везикул при туберкулезе различных локализаций	
В.В. Шумко, А.И. Горелов, А.Н. Ремезова, Я.Г. Иванова, А.Н. Муравьев, Н.М. Юдинцева, Т.И. Виноградова, А.А. Горелова 	611
	ОБЗОР
Современные проблемы туберкулеза бронха в мире и Российской Федерации	
Н.В. Чумоватов, Е.Г. Полушкина, Н.А. Черных, О.Г. Комиссарова	615
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Этиологическая структура внутрибольничных инфекций и устойчивость к антибиотикам (уровень антибиотикорезистентности) выявленных патогенов у пациентов с травматическими повреждениями грудной клетки	
Н.Б. Эсауленко, А.А. Зайцев, Р.Э. Сардалова, С.П. Казаков	620
	ОБЗОР
Сиртуины и механизмы диабетического повреждения легких: научная дискуссия	
С.Л. Бабак, М.В. Горбунова, А.Г. Малявин, В.С. Боровицкий	624
	ОБЗОР
Никотиновая зависимость – основной фактор риска формирования и развития хронической обструктивной болезни легких	
А.В. Дзюбайло, В.С. Лотков	628

Contents

REVIEW

Features of the nasal microbiota in patients with allergic rhinitis

Irina A. Saichenko, Fatima P. Alidzhanova, Daria V. Zyuzina, Margarita A. Diukova, Dayana G. Bajburdyan, Kirill P. Raevskii 557

ORIGINAL ARTICLE

Modern possibilities for treating acute rhinosinusitis using herbal medications

Valery M. Svistushkin, Liliya V. Selezneva, Mikhail V. Svistushkin, Gaya V. Lebedeva, Igor A. Zinchenko 562

CLINICAL CASE

An integrated approach to the treatment of a patient with chronic tonsillitis

Khiyir T. Abdulkerimov, Ksenia I. Kartashova 571

CONSENSUS

Acute respiratory viral infections: Consensus on rational therapy

Andrey A. Zaytsev, Nina A. Miroshnichenko, Andrey Yu. Ovchinnikov, Yulia O. Nikolaeva 575

REVIEW

Sickness and peripheral dizziness

Sergei V. Lilenko 579

ORIGINAL ARTICLE

Neutrophil extracellular traps as an important part of the pathogenesis of chronic rhinosinusitis without polyps

Valery M. Svistushkin, Galina N. Nikiforova, Boris V. Pinegin, Nina V. Vorobjeva, Artem S. Dekhanov, Yulia A. Dagil, Anna R. Mironova 587

CASE REPORT

Modified infra-promontorium trans-channel approach to the petrous apex

Khassan M. Diab, Nikolai A. Daikhes, Olga A. Pashinina, Olga S. Panina, Svetlana V. Kokhanyuk, Amina M. Shamkhalova 594

ORIGINAL ARTICLE

Combined pathology of various organs and systems in children with congenital hoan atresia

Alan I. Asmanov, Natalya D. Pivneva, Olga I. Belova 601

ORIGINAL ARTICLE

Congenital laryngeal anomalies in childhood

Yulia E. Stepanova  605

REVIEW

Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in tuberculosis of various localizations

Veronika V. Shumko, Andrei I. Gorelov, Anna N. Remezova, Yanina G. Ivanova, Alexandr N. Muraviov, Natalia M. Yudintceva, Tatiana I. Vinogradova, Anna A. Gorelova  611

REVIEW

Modern problems of bronchial tuberculosis in the world and the Russian Federation

Nikita V. Chumovatorov, Ekaterina G. Polushkina, Natalya A. Chernykh, Oksana G. Komissarova 615

ORIGINAL ARTICLE

Etiology of nosocomial infections and antibiotic resistance (level of antibiotic resistance) of identified pathogens in patients with traumatic chest injuries

Nikolai B. Esaulenko, Andrey A. Zaitsev, Rayana E. Sardalova, Sergey P. Kazakov 620

REVIEW

Sirtuins and mechanisms of diabetic lung damage: a scientific discussion

Sergei L. Babak, Marina V. Gorbunova, Andrey G. Malyavin, Vladislav S. Borovitsky 624

REVIEW

Nicotine addiction is the main risk factor for the formation and development of chronic obstructive pulmonary disease

Anna V. Dzyubailo, Vyacheslav S. Lotkov 628

Особенности микробиоты полости носа у пациентов с аллергическим ринитом

И.А. Сайченко¹, Ф.П. Алиджанова², Д.В. Зюзина², М.А. Дюкова³, Д.Г. Байбурдян⁴, К.П. Раевский²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

³ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье проанализированы данные современной литературы о микробиоте ЛОР-органов в норме и при патологии. Микробиота играет важную роль в поддержании гомеостаза, влияя на метаболизм, иммунную систему и физиологию человека. Этот комплекс микроорганизмов включает в себя бактерии, вирусы и грибы, формирующие биопленку отоларингологических органов, что препятствует проникновению патогенных микроорганизмов. Различные отделы верхних дыхательных путей человека имеют схожие типы бактерий, однако на уровне семейств и родов они кардинально различаются. Кроме того, баланс микробной флоры зависит от состояния иммунной системы, факторов внешней среды, приема лекарственных средств, возраста, расы, образа жизни, а также состояния других ЛОР-органов. Изменения на слизистой оболочке носа при аллергическом рините часто связаны с увеличением содержания бактерий. Например, *Staphylococcus aureus* может вызывать более сильную заложенность носа и протекать параллельно с длительными ринитами и синуситами. Выработка бактериальных протеиназ способствует более легкому проникновению аллергенов и активации клеток слизистой оболочки. Отсутствие микробиоты может увеличить реакцию иммунной системы и уменьшить количество клеток, способствующих регуляции воспаления. В обзоре представлен анализ состава нормальной микрофлоры отоларингологических органов и ее влияния на возникновение аллергического ринита.

Ключевые слова: микробиота, микробиом, аллергический ринит, ринит, ЛОР-органы, аллергены, микроорганизмы, микрофлора, дыхательные пути, полость носа

Для цитирования: Сайченко И.А., Алиджанова Ф.П., Зюзина Д.В., Дюкова М.А., Байбурдян Д.Г., Раевский К.П. Особенности микробиоты полости носа у пациентов с аллергическим ринитом. Consilium Medicum. 2024;26(9):557–561. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202675

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Features of the nasal microbiota in patients with allergic rhinitis: A review

Irina A. Saichenko¹, Fatima P. Alidzhanova², Daria V. Zyuzina², Margarita A. Diukova³, Dayana G. Bajburdyan⁴, Kirill P. Raevskii²

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

³Medical University “REAVIZ”, Saint Petersburg, Russia;

⁴Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article analyzes the data of modern literature on the microbiota of ENT organs in normal and pathological conditions. The microbiota plays an important role in maintaining homeostasis by influencing metabolism, the immune system and human physiology. This complex of microorganisms includes bacteria, viruses and fungi that form the biofilm of otolaryngological organs, which prevents the penetration of pathogenic microorganisms. Different parts of the human upper respiratory tract have similar types of bacteria, but it differs dramatically at the level of families and genera. In addition, the balance of microbial flora depends on the immune system status, environmental factors, medication intake, age, race, lifestyle, as well as the health of other ENT organs. Changes in the nasal mucosa in allergic rhinitis are often associated with an increase in the content of bacteria. For example, *Staphylococcus aureus* can cause more severe nasal congestion in conjunction with protracted rhinitis and sinusitis. The production of bacterial proteinases contributes to easier penetration of allergens and activation of mucosal cells. The absence of microbiota can increase the response of the immune system and reduce the number of cells that contribute to the regulation of inflammation. This review presents an analysis of the composition of the normal microflora of otolaryngological organs and its effect on the occurrence of allergic rhinitis.

Keywords: microbiota, microbiome, allergic rhinitis, rhinitis, ENT organs, allergens, microorganisms, microflora, respiratory tract, nasal cavity

For citation: Saichenko IA, Alidzhanova FP, Zyuzina DV, Diukova MA, Bajburdyan DG, Raevskii KP. Features of the nasal microbiota in patients with allergic rhinitis: A review. Consilium Medicum. 2024;26(9):557–561. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202675

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сайченко Ирина Алексеевна** – студентка ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». E-mail: Irina251200@mail.ru

Алиджанова Фатима Поладовна – студентка ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: sakurakime25@gmail.com

Зюзина Дарья Владимировна – студентка ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: dasha.dasha25@mail.ru

Дюкова Маргарита Андреевна – студентка ЧУОО ВО «Медицинский университет «РЕАВИЗ». E-mail: frau.dyukowa@yandex.ru

✉ **Irina A. Saichenko** – Student, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: Irina251200@mail.ru; ORCID: 0009-0009-5619-3255

Fatima P. Alidzhanova – Student, Kirov Military Medical Academy. E-mail: sakurakime25@gmail.com; ORCID: 0009-0007-7878-7324

Daria V. Zyuzina – Student, Kirov Military Medical Academy. E-mail: dasha.dasha25@mail.ru; ORCID: 0009-0002-2633-2866

Margarita A. Diukova – Student, Medical University “REAVIZ”. E-mail: frau.dyukowa@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-2518-7739

Введение

Аллергический ринит (АР) – достаточно распространенное заболевание, характеризующееся отеком слизистой оболочки, заложенностью носа, зудом в полости носа и чиханьем, ринореей и затруднением носового дыхания [1–9].

Распространенность заболевания в мире постоянно растет и в настоящее время составляет от 10 до 40% [10–13]. Хотя АР не опасен для жизни, он резко снижает качество жизни, физическую и социальную активность больного, а также может переходить в бронхиальную астму [3, 5, 6].

В последние годы внимание медицинского сообщества все больше направлено на изучение роли микробиоты ЛОР-органов в развитии АР. Микроорганизмы, населяющие эти органы, могут оказывать существенное влияние на иммунный ответ и, следовательно, на характер течения данного заболевания [14].

Несмотря на значительный интерес к данной теме, многие аспекты взаимосвязи между микробиотой ЛОР-органов и АР остаются недостаточно исследованными. В данной статье мы обсудим последние научные открытия и подходы, направленные на раскрытие роли микробиоты в патогенезе АР, с учетом современных методов исследования микробиома и иммунологии.

Микробиота ЛОР-органов в норме

Согласно современным исследованиям одна из важнейших функций микробиоты – поддержание гомеостаза. Помимо этого она также оказывает влияние на метаболизм, иммунную систему и физиологию человека, включая орган- и морфогенез [15–18].

Микробиота ЛОР-органов подразумевает комплекс нескольких типов микрофлоры, состоящий из микробиоты полости рта, носоглотки и ушной полости. «Сравнение образцов, взятых из различных отделов верхних дыхательных путей взрослого человека, показывает, что состав микробиома полости носа, глотки и полости рта представлен одними и теми же типами бактерий, однако на уровне семейств и родов он кардинально различается» [18]. Именно благодаря бактериям, формирующим биопленку ЛОР-органов, патогенные микроорганизмы не проникают в организм. К бактериям, обитающим постоянно в ЛОР-органах, относятся: *Neisseria*, *Enterococcus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Mollicutes*, *CoNS – coagulase negative staphylococci* [18, 19].

Состав микробиоты ротовой полости

Наибольшее собрание различных таксонометрических групп микроорганизмов характерно именно для ротовой полости. Оральная микробиота содержит до 700 бактериальных видов [20]. Чтобы упростить систематизацию различных бактерий, создали expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD, в переводе – «расширенная база данных микробиома полости рта человека»). eHOMD предоставляет исчерпывающую информацию о бактериях во рту человека и аэропищеварительном тракте, включая глотку, носовые ходы, пазухи и пищевод. Из бактерий полости рта 58% официально названы, 16% не названы, но культивируются и 26% известны только как некультивируемые флотипы. Таксономия eHOMD обеспечивает предварительную схему наименования для безымянных в настоящее время таксонов, основанную на филогении последовательности 16S рРНК, так что данные о штаммах, клонах и зондах из любой лаборатории могут быть напрямую связа-

ны со стабильно названной эталонной схемой [21]. Все они вступают в биохимические, иммунологические и прочие взаимодействия, способствующие поддержанию динамического равновесия.

Данный баланс может увеличиваться и уменьшаться в течение суток в связи с воздействиями внешних факторов, но позднее приходит в положение нормы. Нарушение этого баланса является дисбактериозом, такой процесс может быть следствием упадка реактивности организма, его барьерных функций или маркером других заболеваний (сахарный диабет, СПИД и т.д.). Также стоит отметить, что важнее численности микроорганизмов их многообразие, так как в ходе замещения микроорганизмов другими родами и видами восстановления практически не происходит, а вместо этого образуются условно-патогенные бактерии [15, 22].

Отмечают две основные формы обитания микроорганизмов: в виде устойчивых микробных сообществ – биопленок, а также в планктонном виде, т.е. свободно распространяющихся в среде. Последние встречаются лишь транзиторно, биопленки же, напротив, могут содержать в своем составе не только микроорганизмы ротовой полости, но и простейших, грибы, вирусы и археи [23–25]. Основным различием двух этих подразделений будет являться способность микроорганизмов биопленки вступать в физические и метаболические связи [26]. На формирование орального микробиома непосредственно влияет диета. При употреблении пищи, богатой углеводами, рост сахаролитических микроорганизмов (*Actinomyces*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* и *Veillonella*) усиливается. В питательной среде ротовой полости они могут преобладать над теми видами, что развиваются медленнее. Бактерии, ферментирующие углеводы (*Tannerella forsythia*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus gordonii* и *Eikenella corrodens*), образуют молочную кислоту, которая в свою очередь влияет на снижение прочности эмали зубов, тем самым подвергая человека риску возникновения кариеса. Также в результате ферментации углеводов изменяется и рН слюны. Следствием данного смещения будет рост *S. mutans*, *Porphyromonas gingivalis*, а также представителей рода *Lactobacillus* [27].

Микробиота полости рта подразделяется на аутохтонную (резидентную, постоянную) и аллохтонную (транзиторную, временную). Микробы, которые адаптировались к постоянному существованию в условиях биоценоза, относятся к резистентной группе. Они присутствуют в достаточно высоких концентрациях и участвуют в активации метаболических процессов организма. Аутохтонная микрофлора классифицируется на облигатную (постоянную) и факультативную, в составе последней больше встречаются условно-патогенные бактерии. Микроорганизмы, не способные к длительному существованию непосредственно в организме человека, относятся к транзиторной группе. Вследствие сказанного данный биотип не входит в обязательный состав микробиоценоза ротовой полости. Концентрация и частота встречаемости определяются состоянием иммунной системы и поступлением микробов из внешней среды [15, 22, 24].

Состав микробиоты носовой полости

Микробиота полости носа представляет собой сбалансированную микробную «выстилку», которая меняется от преддверия носа к ротоглотке в зависимости от среды обитания (кожа, многоядный мерцательный или плоскоклеточный эпителий), состояния иммунной системы, факторов внешней

Байбурдя Даяна Гагиковна – студентка ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. И.П. Павлова». E-mail: supercat142@gmail.com

Раевский Кирилл Павлович – ординатор ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: sicarius001@gmail.com

Dayana G. Bajburdyan – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: supercat142@gmail.com; ORCID: 0009-0002-8330-0414

Kirill P. Raevskii – Resident, Kirov Military Medical Academy. E-mail: sicarius001@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9939-3443

среды, приема лекарственных средств, возраста, а также образа жизни (диета и стресс, физическая активность и привычка к курению). Баланс микробиоты также может зависеть от состояния других ЛОР-органов, а условные границы между ними могут смещаться [28–32].

Состав нормальной микрофлоры носоглотки различен и специфичен, он включает в себя бактерии, вирусы, грибы и другие микробы. У новорожденных микробиом полости носа ограничен в своем разнообразии и фактически повторяет состав микрофлоры влагалища и кожи матери. Обычно в нем преобладают фирмикуты (*S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Dolosigranulum pigrum*), протеобактерии (*Moraxella catarrhalis/nonliquefaciens*, *Haemophilus influenzae*) и актинобактерии (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum/propinquum*) [33, 34].

Далее микробная флора ребенка постепенно меняется и становится более разнообразной. Важно отметить, что эволюция микробиоты происходит в тесном взаимодействии с развитием его иммунной системы [29, 32].

Возраст 6–7 лет является важным периодом для глоточной миндалины: она служит своего рода «вакциной лабораторией», оказывая существенное влияние на формирование адаптивного иммунитета [35, 36]. В этом возрасте в носовой полости обнаружены различные микроорганизмы, среди них аэробы: *Staphylococcus*, *Ruminococcus*; анаэробы: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium/Ci. Subterminale* и грибы *Actinomyces viscosus*. Среди аэробов определялись: *Streptococcus* spp., *Corineform CDC-group XX*, *Helicobacter pylori*; среди анаэробов: *Prevotella*, *Clostridium perfringens*, *Eubacterium*, *Propionibacterium/Clostridium Subterminale*; грибы *Streptomyces* и герпес-вирус [32].

При оценке полученных образцов из различных отделов верхних дыхательных путей (ВДП) взрослого человека можно обнаружить схожий состав микрофлоры в носовой полости, глотке и полости рта. Однако на таксономических уровнях (семейство и род) наблюдается значительное отличие. Уникальный характер микробиома носовой полости связан преимущественно с наличием бактерий типа *Actinobacteria*, *Firmicutes*, а также в меньшей степени – *Proteobacteria*. Среди семейств можно наблюдать таких представителей, как *Corynebacteriaceae*, *Staphylococcaceae*, *Moraxellaceae* и *Carnobacteriaceae* и реже – *Leuconostocaceae*, *Comamonadaceae*, *Propionibacteriaceae* и *Brucellaceae* [37]. Кроме того, у здорового взрослого человека в полости носа можно выделить несколько видов грибов, включая *Alternaria* spp., *Penicillium* spp., *Aspergillus* spp. и *Cladosporium*. Дополнительно в полости носа здоровых людей обнаружено несколько видов инвазивных и аллергических грибов [29].

Преддверие носа в отличие от самой полости носа характеризуется меньшим разнообразием. Несмотря на преобладание *Firmicutes* и *Actinobacteria*, присутствие *Proteobacteria* существенно ниже [17].

В возрасте 40–65 лет микрофлора носовой полости вновь претерпевает изменения за счет увеличения представителей родов *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, *Moraxella*, *Burkholderia* и *Staphylococcus*, за которыми следуют *Dolosigranulum*, *Pseudomonas*, *Simonsiella* и *Streptococcus*, больше напоминающие бактериальную микрофлору носа взрослого человека среднего возраста. После достижения возраста 65 лет состав микробиома постепенно обедняется, теряет свое разнообразие, становясь более схожим с микробиомом глотки и полости рта. Это явление может быть обусловлено уменьшением активности защитных функций слизистой оболочки полости носа и замедлением мукоцилиарного клиренса [38, 39].

Состав микробиоты уха

Ухо состоит из трех отдельных анатомических частей, таких как наружное, среднее и внутреннее ухо. Каждая его часть индивидуальна, поэтому микробиом отличается в зависимости от анатомических отделов [40].

Нормальная микрофлора наружного уха сходна с микрофлорой кожи. Кожа образует защитный барьер от патогенов окружающей среды. Микроорганизмы колонизируют поверхность кожи, образуя единицы, способствующие иммунитету. На поверхности эпидермиса слухового прохода вегетирует большое число микроорганизмов, которые составляют нормальную микробиоту наружного уха, представленную *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium* [41, 42].

Важно отметить, что микрофлора наружного уха, как и микрофлора носовой полости, может варьироваться в зависимости от возраста, расы, пола, факторов окружающей среды, состояния иммунной системы человека и использования лекарственных средств [42].

Основные виды бактерий, которые могут встречаться в микробиоте уха, представлены сапрофитными и условно-патогенными бактериями. Нормальная микрофлора уха представлена грамположительными бактериями *Firmicutes* (38,9%) и *Actinobacteria* (31%), на долю грамотрицательных бактерий *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* приходится 22,8 и 5,99% соответственно. На уровне рода высокий процент бактерий приходится на *Staphylococcus* (27,4%) и *Cutibacterium* (25%), за которыми следуют *Unclassified Neisseriaceae* и *Corynebacterium* (12,6 и 3,1%) [43–45].

Кроме того, состав нормальной микрофлоры включает в себя следующие разновидности грибов: на уровне типа *Basidiomycota* составляли 51,5% общего числа грибковых скоплений. В меньшем количестве присутствуют *Unidentified fungi* и *Ascomycota* (31,1 и 3,2% соответственно). На уровне рода микробиом уха представлен *Malassezia* (52,3%), *U. fungi* (31,1%) и *U. Malasseziales* (8,1% всего грибкового кластера). На видовом уровне наибольшая доля приходится на *Malassezia restricta* (42,5%), за которыми следуют *U. fungi* и *U. Malasseziales* (31,1 и 8,1% соответственно). Доля *Malassezia slooffiae* и *Malassezia globosa* составила 4,4 и 4,9% [43–45].

Среднее ухо отделено барабанной перепонкой от наружного уха и соединено с носоглоткой посредством евстахиевой трубы, что создает определенную связь с внешней средой. У детей в отличие от взрослых евстахиева труба короткая, имеет горизонтальную ориентацию и пониженную ригидность. Это анатомическое различие может проложить путь для назальных и ротоглоточных микробов в среднее ухо в детском возрасте, что приведет к микробной среде, отличной от среды среднего уха взрослого возраста [46, 47].

Уникальностью нормальной микрофлоры среднего уха является отсутствие микроорганизмов в обычных условиях, поскольку ушная сера формирует защитный слой, на поверхности которого адгезируются микроорганизмы, благодаря чему предотвращается длительная и стойкая контаминация бактериальной микробиоты [48, 49].

Микробиота при патологии

Микробиота жизненно необходима для нормального роста и развития организма, она отвечает за синтез иммунных клеток и витаминов. По последним данным, в патогенезе развития АР лежит опосредованная иммуноглобулином (Ig)E воспалительная реакция слизистой оболочки полости носа в результате взаимодействия с аллергенами, основными симптомами которой являются затруднение носового дыхания, выделения из носа, чиханье, зуд в полости носа. При контакте с аллергеном образуются иммунные комплексы «аллерген – IgE» на мембранах тучных клеток, которые оседают на клеточной стенке, вырабатывая биологически активные вещества. Сроки развития реакции после повторного контакта с аллергеном варьируются от нескольких минут до нескольких часов [50].

Выделяют множество групп аллергенов, которые вызывают АР: в окружающей среде (домашняя пыль, шерсть

животных, пыльца и т.д.), по пути поступления (ингаляционные, трансплацентарные, энтеральные, парентеральные), по инфекционной принадлежности: неинфекционные – аллергены жилищ, инфекционные (грибковые, вирусные, бактериальные агенты), по происхождению (лекарственные, пищевые и т.д.), профессиональные аллергены (древесная пыль, ферменты) [50, 51].

Главным агентом и наиболее частым при возникновении АР являются ингаляционные аллергены, в частности домашняя пыль, пыльца деревьев, шерсть домашних животных. Это 1-й тип – гиперчувствительность немедленного типа. Он проявляется выработкой иммуномодуляторов: интерлейкин (ИЛ)-3, 4, 6, 8, 13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. В свою очередь ИЛ-4 активируют продукцию Т-хелперов 2-го типа, усиливая продукцию IgE, ИЛ-3, 6, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор вызывает активацию эозинофилов, макрофагов, нейтрофилов, моноцитов. Эти стадии аллергической реакции являются последствием структурных и функциональных изменений микробиоты в ответ на выброс медиаторов воспаления, характеризующихся типичной клинической картиной АР [52, 53].

Нельзя оставить без внимания роль микроорганизмов, населяющих ВДП, и их вклад в развитие АР, а именно рода *Staphylococcus*, видов *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *S. haemolyticus*, родов *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, также *Corynebacterium* spp. Установлено их высокое содержание при изменениях на слизистой оболочке носа при аллергических заболеваниях, в частности рините [54, 55].

Доказано, что лица, страдающие хроническим АР, имеют более высокую бактериальную обсемененность, чем здоровые люди. Также есть сведения, что носительство *S. aureus* при АР часто сочетается с более сильной заложенностью носа, длительными ринитами и синуситами [54, 55]. Происходит это за счет выработки протеаз, а именно бактериальных сериновых Srp протеиназ *S. aureus*. Протеазы позволяют аллергенам более легко проходить к антигенпрезентирующим клеткам слизистой оболочки носа: активируются эпителиальные клетки и расщепляются плотные соединения в эпителии дыхательных путей [54, 55]. Существует доказанная связь между симбиотической микробиотой и восприимчивостью к аллергическому заболеванию. Так, отсутствие симбиотических бактерий может усиливать пролиферацию базофилов, увеличивать количество инфильтрирующих эозинофилов и лимфоцитов, усиливать реакции Th2-клеток и аллергическое воспаление и уменьшать количество регуляторных Treg- и Th17-клеток [54, 55].

В ВДП микробиота играет важную роль в формировании 2-го типа иммунной реакции. После связывания с toll-подобным рецептором *S. aureus* индуцирует выработку цитокинов 2-го типа, а именно ИЛ-5 и 13 через ИЛ-33, высвобождаемый эпителиальными клетками дыхательных путей, TSLP ИЛ-5 участвует в поиске эозинофилов и занимается их развитием и активацией. ИЛ-13 усиливает экспрессию II класса в В-клетках и способствует преобразованию IgE, затем IgE связывается с рецепторами тучных клеток. Таково образование аллергической реакции [56].

Заключение

Взаимодействие микробиоты с аллергенами и синтез иммунных клеток играют не последнюю роль в патогенезе АР. Разнообразные группы аллергенов, с которыми мы ежедневно сталкиваемся, вызывают ответы иммунной системы, индуцируя выработку IgE и активацию иммунных клеток. Данные реакции часто коррелируют с изменениями в микробиоте ВДП, такими как увеличение содержания рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae* и *Corynebacterium* spp.

Установлено, что отсутствие симбиотических бактерий усиливает реакции Th2-клеток и аллергическое воспаление и уменьшает количество регуляторных Treg- и Th17-клеток,

что в конечном итоге влияет на восприимчивость к аллергическим заболеваниям и сказывается на клинических проявлениях АР. Изучение разнообразия микроорганизмов и их воздействия на реакцию организма на аллергены представляет важное направление для понимания механизмов аллергической реакции и разработки новых подходов к лечению и профилактике АР.

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. Кочетков П.А., Свистушкин В.М., Щеникова Е.С. Комплексный подход к лечению аллергического ринита. *Медицинский совет*. 2023;17(7):96-100 [Kochetkov PA, Svistushkin VM, Shchennikova ES. An integrated approach to treatment of allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(7):96-100 (in Russian)]. DOI:10.21518/ms2023-115
2. Ненашева Н.М., Шиленкова В.В. Контроль симптомов аллергического ринита у взрослых лиц в Российской Федерации: результаты онлайн-опроса. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(1):25-31 [Nenasheva NM, Shilenkova VV. Control of symptoms of allergic rhinitis in adults in the Russian Federation: results of an online survey. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(1):25-31 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-1-25-31
3. Смирнов Д.С., Курбачева О.М. Современный взгляд на терапию аллергического ринита при его сочетании с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2021;(6):92-8 [Smirnov DS, Kurbacheva OM. A modern view on the treatment of allergic rhinitis in combination with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):92-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2021-6-92-98
4. Doulaptsi M, Wils T, Hellings PW, et al. Mometasone furoate and fluticasone furoate are equally effective in restoring nasal epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2021;9:100585. DOI:10.1016/j.waojou.2021.100585
5. Epstein TG, Murphy-Berendts K, Liss GM, Bernstein DI. Risk factors for fatal and nonfatal reactions to immunotherapy (2008–2018): post-injection monitoring and severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;51081-1206(21):00187-3. DOI:10.1542/peds.2022-059346s
6. Gianni M. Evolution Of Immunotherapy Against Pollen Allergy. *Curr Protein Pept Sci*. 2023;24(6):488-502. DOI:10.2174/1389203724666230303091754
7. Ihua M, Mohammed H, Guihéneuf F, et al. Decaying Ascophyllum nodosum as a source of algal cell wall degrading enzymes with potential utility in enzyme-assisted extraction technologies. *Access Microbiology*. 2019;1(1A):555-7. DOI:10.1099/acmi.ac2019.po0180
8. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8. DOI:10.1016/j.jaci.2017.03.050
9. Yarnykh T, Oliinyk S, Pul-Luzan V, et al. Treatment of allergic rhinitis: a review of homeopathic therapy. *J Adv Pharm Educ Res*. 2023;13(2):107-17. DOI:10.51847/7ovEPZSDv
10. León B, Ballesteros-Tato A. Modulating Th2 Cell Immunity for the Treatment of Asthma. *Front Immunol*. 2021;12:637948. DOI:10.3389/fimmu.2021.637948
11. Jamalullah M. Rhinitis-Respect your nose. *Isra Medical Journal*. 2023;14(4):137-8. DOI:10.55282/imj.ed62
12. Бережанский П.В., Шубин Л.Б., Чуприкова Н.П. Распространенность аллергического ринита среди детей, проживающих на территории Одинцовского городского округа Московской области. *Медико-фармацевтический журнал «Пulse»*. 2022;5-12 [Berezhanisky PV, Shubin LB, Chuprikova NP. Prevalence of allergic rhinitis among children living in the Odintsovo city district of the Moscow region. *Medical & Pharmaceutical Journal "Pulse"*. 2022;5-12 (in Russian)]. DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-5-12
13. Dierick BJ, van der Molen T, Flokstra-de Blok BM, et al. Burden and socioeconomic outcomes of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2020;20(5):437-53. DOI:10.1080/14737167.2020.1819793

14. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592-602. DOI:10.1016/j.chom.2015.04.007
15. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Петрова Е.И. Бактериальные инфекции ЛОР-органов: деликатная терапия. *Медицинский совет*. 2017;(8):58-63 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Petrova EI. Bacterial Infections Of The Ear, Nose And Throat: A Delicate Treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):58-63 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-8-58-63
16. Воронникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Роль микробиоты кишечника в поддержании метаболического гомеостаза. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;2(34):28-34. Режим доступа: <https://umedp.ru/upload/iblock/796/Vorotnikova.pdf>. Ссылка активна на 20.12.2023 [Vorotnikova SYu, Pigarova YeA, Dzeranova LK. The Role of Intestinal Microbiota in Maintaining of Metabolic. *Effektivnaia Farmakoterapiia*. 2018;2(34):28-34. Available at: <https://umedp.ru/upload/iblock/796/Vorotnikova.pdf>. Accessed: 20.12.2023 (in Russian)].
17. Курбатов В., Андреев Б.А., Нefeldова Л.И. Метаболиты кишечного микробиома и их влияние на здоровье человека. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2020;2(81):35-40 [Kurbatov VA, Andreev BA, Nefeldova LI. Intestinal microbiome metabolites and their impact on human health. *Zdorov'e. Meditsinskaiia ekologiia. Nauka*. 2020;2(81):35-40 (in Russian)]. DOI:10.5281/zenodo.4000368
18. Лопатин А.С., Азизов И.С., Козлов Р.С. Микробиом полости носа и околоносовых пазух в норме и при патологии. Часть I. *Российская ринология*. 2021;29(1):23-30 [Lopatin AS, Azizov IS, Kozlov RS. Microbiome of the nasal cavity and the paranasal sinuses in health and disease. Part I. *Rossiiskaya rinologiya*. 2021;29(1):23-30 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosrino20212901123
19. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384(9944):691-702. DOI:10.1016/S0140-6736(14)61136-3
20. Ogawa T, Hirose Y, Honda-Ogawa M, et al. Composition of salivary microbiota in elderly subjects. *Sci Rep*. 2018;8(1):414. DOI:10.1038/s41598-017-18677-0
21. Escapa IF, Chen T, Huang Y, et al. New insights into human nostril microbiome from the expanded Human Oral Microbiome Database (eHOMD): a resource for the microbiome of the human aerodigestive tract. *mSystems*. 2018;3:e00187-18. DOI:10.1128/mSystems.00187-18.
22. Шишкова Ю.С., Бабикова М.С., Емелина А.С., и др. Микрофлора полости рта и состояние факторов противинфекционной защиты у лиц, использующих стоматологические ортопедические конструкции (СОК). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018;95(5):92-8 [Shishkova YuS, Babikova MS, Emelina AS, et al. Microflora of the oral cavity and condition of anti-infection protection factors in persons using dental orthopedic constructions (DOC). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2018;95(5):92-8 (in Russian)]. DOI:10.36233/0372-9311-2018-5-92-98
23. Степанова Т.Ю., Тимофеева А.В. Микробиом ротовой полости человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25212>. Ссылка активна на 20.12.2023 [Stepanova TYu, Timofeeva AV. Human oral microbiome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2016;5. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25212>. Accessed: 20.12.2023 (in Russian)].
24. Кренделев М.С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5:1-7. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21628>. Ссылка активна на 20.12.2023 [Krendeliev MS. Normal microflora of the human oral cavity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2015;5:1-7. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21628>. Accessed: 20.12.2023 (in Russian)].
25. Lee YH, Chung SW, Auh QS, et al. Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: an update. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1283. DOI:10.3390/diagnostics11071283
26. Willis JR, Galbaldón T. The Human Oral Microbiome in Health and Disease: From Sequences to Ecosystems. *Microorganisms*. 2020;8(2):308. DOI:10.3390/microorganisms8020308
27. Леонов Г.Е., Вараева Ю.Р., Ливанцова Е.Н., Стародубова А.В. Особенности микробиома ротовой полости при различных соматических заболеваниях. *Вопросы питания*. 2023;92(4):6-19 [Leonov GE, Vараeva YuR, Livantsova EN, Starodubova AV. The oral microbiome in the context of systemic disease. *Voprosy pitaniia*. 2023;92(4):6-19 (in Russian)]. DOI:10.33029/0042-8833-2023-92-4-6-19
28. De Boeck I, Wittouck S, Wuyts S, et al. Comparing the healthy nose and nasopharynx microbiota reveals continuity as well as niche-specificity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7(8):2372. DOI:10.3389/fmicb.2017.02372
29. Alharbi NS. Screening of antibiotic-resistant staphylococci in the nasal cavity of patients and healthy individuals. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(1):100-5. DOI:10.1016/j.sjbs.2019.05.008
30. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, et al. Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. *Nutrients*. 2020;12(6):1776. DOI:10.3390/nu12061776
31. Kumpitsch C, Koskinen K, Schöpf V, Moissi-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol*. 2019;17(1):87. DOI:10.1186/s12915-019-0703-z
32. Андриянова И.В. Микробиологическая характеристика микробиоты носоглотки здоровых детей в различных возрастных группах. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2023;2(93):10-6 [Andrianova IV. The study of the microbiota of the nasopharynx of healthy children in different age groups by gas chromatography. *Mat' i Ditiia v Kuzbasse*. 2023;2(93):10-6 (in Russian)]. DOI:10.24412/2686-7338-2023-2-10-16
33. Зенайшвили Р.Д., Малькина Д.Д. Оптимизация лечения хронического аденоидита с учетом микробиоты носоглотки. *Российская оториноларингология*. 2018;1(92):54-8 [Zenaishvili RD, Malykhina DD. Optimization of chronic adenoiditis treatment with account of nasopharyngeal microbiota. *Rossiiskaiia Otorinolaringologiya*. 2018;1(92):54-8 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2018-1-54-8
34. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, et al. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. *mBio*. 2015;6(2):e00037. DOI:10.1128/mBio.00037-15
35. Марков Г.И., Ключихин А.Л., Романов В.А., Марков М.Г. Профилактика и консервативное лечение гипертрофии носоглоточной миндалины. *Российская оториноларингология*. 2021;20(1):56-60 [Markov GI, Klochikhin AL, Romanov VA, Markov MG. Prevention and conservative treatment of nasopharyngeal tonsil hypertrophy. *Rossiiskaiia Otorinolaringologiya*. 2021;20(1):56-60 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2021-1-56-60
36. Извин А.И., Рудзевич А.В. О микробном пейзаже небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хронической описторхозной инвазией. *Российская оториноларингология*. 2023;22(1):30-4 [Izvin AI, Rudzевич AV. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Rossiiskaiia Otorinolaringologiya*. 2023;22(1):30-4 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2023-1-30-34
37. Toro-Ascuy D, Cárdenas JP, Zorondo-Rodríguez F, et al. Microbiota Profile of the Nasal Cavity According to Lifestyles in Healthy Adults in Santiago, Chile. *Microorganisms*. 2023;11(7):1635. DOI:10.3390/microorganisms11071635
38. Pereira PAB, Aho VTE, Paulin L, et al. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;38:61-7. DOI:10.1016/j.parkreldis.2017.02.026
39. Stearns JC, Davidson CJ, McKeon S, et al. Culture and molecular-based profiles show shifts in bacterial communities of the upper respiratory tract that occur with age. *ISME Journal*. 2015;9(5):1246-59. DOI:10.1038/ismej.2014.250
40. Samarrai R, Frank S, Lum A, et al. Defining the microbiome of the head and neck: A contemporary review. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(1):103224. DOI:10.1016/j.amjoto.2021.103224
41. Гуров А.В., Юшкина М.А. Алгоритм местной комбинированной терапии наружных отитов. *Фарма-тека*. 2018;51:21-5 [Gurov AV, Yushkina MA. Algorithm for local combination therapy of external otitis. *Farimateka*. 2018;51:21-5 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2018.51.21-25
42. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol*. 2017;8:1162. DOI:10.3389/fmicb.2017.01162
43. Burton M, Krumbek JA, Wu G, et al. The adult microbiome of healthy and otitis patients: Definition of the core healthy and diseased ear microbiomes. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0262806. DOI:10.1371/journal.pone.0262806
44. Kim SK, Han SJ, Hong SJ, Hong SM. Microbiome of Acute Otitis Externa. *J Clin Med*. 2022;11(23):7074. DOI:10.3390/jcm11237074
45. Lee JS, Lee SM, Son HS, et al. Analysis of the Microbiome of the Ear Canal in Normal Individuals and Patients with Chronic Otitis Externa. *Ann Dermatol*. 2022;34(6):461-71. DOI:10.5021/ad.22.153
46. Wagner Mackenzie B, Chang K, Zoing M, et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. *Sci Rep*. 2019;9(1):17416. DOI:10.1038/s41598-019-53975-9
47. Swain SK, Das A, Mohanty JN. Acute otitis media with facial nerve palsy: Our experiences at a tertiary care teaching hospital of Eastern India. *J Acute Dis*. 2019;8(5):204207. DOI:10.4103/2221-6189.268410
48. Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Юшкина М.А. Клинико-микробиологическое обоснование применения топических антимикробных препаратов на наружном и среднем отите. *Лечебное дело*. 2019;4:38-48 [Kunelskaya NL, Gurov NL, Yushkina MA. Clinical and Microbiological Reasons for the Use of Topical Antimicrobial Agents for Otitis Externa and Otitis Media. *Lechebnoe delo*. 2019;4:38-48 (in Russian)]. DOI:10.24411/2071-5315-2019-12155
49. Эсамуратов А.И., Ибрагимова М.А., Ибрагимов Э.А. Сурункали ирингли урта отитли беморларда микробиологик текширувлар тахлили. *Science and innovation*. (2023;2(Special Issue 8):1160-71.
50. Никифорова Г.Н., Федоскова Т.Г., Свистушкин В.М. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов. *Русский медицинский журнал*. 2018;8(1):46-52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskii_rinit_Problemy_vedeniya_pacientov. Ссылка активна на 22.12.2023 [Nikiforova GN, Fedoskova TG, Svistushkin VM. Allergic rhinitis. Challenges of patients management. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2018;8(1):46-52. Available at: https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Allergicheskii_rinit_Problemy_vedeniya_pacientov. Accessed: 22.12.2023 (in Russian)].
51. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Аллергический ринит у детей: принципы своевременной диагностики и эффективной терапии. Краткий обзор клинических рекомендаций. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(4):272-82 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaïtov RM, et al. Allergic Rhinitis in Children: Principles of Early Diagnosis and Effective Therapy. Overview of Clinical Recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(4):272-82 (in Russian)]. DOI:10.15690/pf.v14i4.1758
52. Рязанцев С.В., Павлова С.С. Отражение современных концепций терапии при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух. *Медицинский Совет*. 2020;(6):78-84 [Ryazantsev SV, Pavlova SS. Reflection of modern concepts of therapy in the treatment of allergic diseases of the nose and paranasal sinuses. *Medical Council*. 2020;(6):78-84 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-6-78-84
53. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Левина Л.А., и др. Реальные возможности оптимизации лечения больных аллергическим ринитом. *Медицинский Совет*. 2022;(8):98-104 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Levina LA, et al. Real possibilities of treatment of patients with allergic rhinitis. *Medical Council*. 2022;(8):98-104 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-8-98-104
54. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, et al. Mucosal immunology. The microbiota regulates type 2 immunity through RORγt T cells. *Science*. 2015;349(6251):989-93. DOI:10.1126/science.aac4263
55. Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, et al. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med*. 2012;18(4):538-46. DOI:10.1038/nm.2657
56. Lan F, Zhang N, Gevaert E, et al. Viruses and bacteria in Th2-biased allergic airway disease. *Allergy*. 2016;71(10):1381-92. DOI:10.1111/all.12934

Статья поступила в редакцию /

The article received:

15.01.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Современные возможности терапии острого риносинусита с применением растительных препаратов

В.М. Свистушкин, Л.В. Селезнева, М.В. Свистушкин[✉], Г.В. Лебедева, И.А. Зинченко

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

Аннотация

Рассмотрены аспекты клинического применения растительных препаратов при остром риносинусите (ОРС), в патогенезе которого ключевую роль играет отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Нерациональное использование антибактериальных препаратов для лечения неосложненного ОРС привело к появлению резистентных к антибиотикам штаммов бактерий и необходимости поиска альтернативных методов лечения. Представлены убедительные доказательства необходимости использования фитопрепаратов как в комплексном лечении, так и в монотерапии ОРС вирусного и бактериального генеза. В обзоре оценено качество доказательств применения фитотерапии при ОРС с целью определения ее позиции среди других методов лечения и будущих направлений исследований. Приведены клинические исследования эффективности применения препарата Синупрет экстракт, который способствует оттоку экссудата из придаточных пазух носа и верхних дыхательных путей, что предупреждает развитие осложнений.

Ключевые слова: острый риносинусит, фитопрепараты, растительный лекарственный препарат, Синупрет экстракт

Для цитирования: Свистушкин В.М., Селезнева Л.В., Свистушкин М.В., Лебедева Г.В., Зинченко И.А. Современные возможности терапии острого риносинусита с применением растительных препаратов. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):562–567.

DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202975

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Modern possibilities for treating acute rhinosinuitis using herbal medications

Valery M. Svistushkin, Liliya V. Selezneva, Mikhail V. Svistushkin[✉], Gaya V. Lebedeva, Igor A. Zinchenko

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

Abstract

Aspects of the clinical use of herbal preparations for acute rhinosinuitis (ARS) are considered, in the pathogenesis of which swelling of the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses plays a key role. The irrational use of antibacterial drugs for the treatment of uncomplicated ARS has led to the emergence of antibiotic-resistant strains of bacteria and the need to search for alternative treatment methods. Convincing evidence is presented for the need to use herbal medicines in both complex and monotherapy of ARS of viral and bacterial origin. This review assessed the quality of the evidence for the use of herbal medicine for acute rhinosinuitis to determine its position among other treatments and future directions for research. Clinical studies of the effectiveness of the drug Sinupret extract are presented, the use of which promotes the outflow of exudate from the paranasal sinuses and upper respiratory tract, preventing the development of complications.

Keywords: acute rhinosinuitis, herbal medicines, mucolytics, Sinupret extract

For citation: Svistushkin VM, Selezneva LV, Svistushkin MV, Lebedeva GV, Zinchenko IA. Modern possibilities for treating acute rhinosinuitis using herbal medications. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):562–567. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202975

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Свистушкин Михаил Валерьевич – ассистент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: swistushkin@yandex.ru

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

Селезнева Лилия Валерьевна – ассистент каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лебедева Гая Валерьевна – аспирант ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Зинченко Игорь Андреевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

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

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7414-1293

Liliya V. Selezneva – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5296-0463

Gaya V. Lebedeva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9697-2597

Igor A. Zinchenko – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Острый риносинусит (ОРС) является одной из наиболее частых патологий, выявляемых оториноларингологом, терапевтом и врачом общей практики. По данным компьютерной томографии (КТ) околоносовых пазух (ОНП), у 87% больных с симптомами простуды продолжительностью более 48 ч подтверждается синусит. В острый инфекционный воспалительный процесс в полости носа вовлекаются ОНП. Соответственно, в настоящее время чаще употребляется термин «острый риносинусит», а не «ринит» [1]. ОРС является актуальной проблемой не только в России. В США около 15% взрослого населения страдают различными формами риносинусита [2].

Лечение ОРС обычно требует значительных финансовых затрат. Кроме того, сохраняется высокий уровень заболеваемости внутричерепными и орбитальными осложнениями, которые развиваются на фоне ОРС.

ОРС характеризуется воспалением слизистой оболочки полости носа и ОНП продолжительностью до 4 нед. Затруднение носового дыхания, заложенность носа и выделения из носа могут снижать дыхательную и обонятельную функции. Основной причиной становится отек слизистой оболочки полости носа [3].

Для лечения ОРС по-прежнему часто назначают антибактериальные препараты (АБП), хотя данное заболевание вызывают преимущественно вирусы, в частности рино-, аденовирус, грипп и вирус парагриппа [4].

Бактериальный ОРС встречается редко, составляя 0,5–2% у взрослых и 5–10% у детей [5–8]. Тем не менее установлено, что в Германии для лечения ОРС антибиотики назначают примерно в 50% случаев. Согласно анализу амбулаторных карт, проведенному в США, 92% пациентов в состоянии, которое не расценивали как острый бактериальный синусит (например, при отсутствии таких симптомов, как повышение температуры >38°C), получали АБП [9].

Таким образом, у взрослых и детей в среднем 0,5–10% острых респираторных вирусных инфекций осложняется развитием бактериального синусита. В настоящее время наиболее значимыми возбудителями бактериальных ОРС являются *Streptococcus pneumoniae* (40–60%), *Haemophilus influenzae* (25–40%), *Moraxella catarrhalis* (2–10%), которые вызывают в среднем 70–75% случаев заболевания [10, 11].

Патогенетические механизмы ОРС обусловлены острым воспалительным отеком слизистой носа с последующим блоком естественных соустьев ОНП, что сопровождается расстройством функции желез слизистой оболочки носа со значительным повышением вязкости и количества назального секрета, нарушением pH секрета, ухудшением или полной остановкой аэрации и дренажа пазух, с последовательным нарушением функции мерцательного эпителия и повреждением механизма мукоцилиарного клиренса, что создает благоприятную среду для активации условно-патогенной микрофлоры [6].

Таким образом, основными звеньями патогенеза ОРС являются отек слизистой оболочки, нарушение мукоцилиарного клиренса, оттока и вентиляции ОНП, мукостаз [12].

Клиническая картина

В классификации ОРС по тяжести течения выделяют следующие формы:

- 1) легкая – заложенность носа, слизистые или слизисто-гнойные выделения из носа, температура тела до 37,5°C, головная боль, гипосмия; на рентгенограмме околоносовых синусов – толщина слизистой оболочки менее 6 мм;
- 2) среднетяжелая – заложенность носа, гнойные выделения из носа, температура тела выше 37,5°C, болезненность при пальпации проекции синуса, головная боль, гипосмия, могут присутствовать иррадиация боли в зубы, уши, общее недомогание; на рентгенограмме околоносовых синусов – утолщение слизистой

оболочки более 6 мм, полное затемнение или уровень жидкости в 1 или 2 синусах;

- 3) тяжелая – заложенность носа, часто обильные гнойные выделения из носа (может быть их полное отсутствие), температура тела выше 38°C, сильная болезненность при пальпации проекции синуса, головная боль, аносмия, выраженная слабость; на рентгенограмме ОНП – полное затемнение или уровень жидкости более чем в 2 синусах; в общем анализе крови – повышенный лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение скорости оседания эритроцитов; орбитальные, внутричерепные осложнения или подозрение на них [5, 13].

В диагностике ОРС помимо стандартного оториноларингологического осмотра применяют лучевые методы диагностики, такие как рентгенография, КТ ОНП, которую широко рекомендуют зарубежные стандарты диагностики синуситов, в частности Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальному полипозу (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS) [5].

Однако следует отметить, что рентгенологическое исследование не позволяет дифференцировать вирусное воспаление от бактериального, а совпадение данных рентгенографии и КТ ОНП составляет 34% (для верхнечелюстной пазухи – 77%). Рентгенография придаточных пазух носа рекомендована пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением ОРС, а также в сложных диагностических ситуациях при невозможности проведения КТ ОНП [5, 6]. КТ ОНП выполняют при подозрении на развитие внутричерепных или орбитальных осложнений, отсутствии эффекта от двух и более курсов системной антибактериальной терапии и в сложных диагностических случаях.

Наиболее часто встречающимися симптомами бактериального ОРС являются:

- гнойные выделения из носа или выделения в течение трех и более дней только из одной половины носа любого характера;
- головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух;
- лихорадка 38,0°C и выше;
- вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов после временного улучшения);
- лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9/\text{л}$) [13].

Практикующим специалистам следует обратить внимание на усиление симптомов после 5 сут острой респираторной вирусной инфекции или сохраняющиеся после 10 дней симптомы общей продолжительностью менее 12 нед [5].

У детей дошкольного возраста при отсутствии признаков внутричерепных и орбитальных осложнений, а также при отсутствии критериев для постановки бактериального ОРС целесообразно в качестве основного диагноза выставить аденоидит или острый назофарингит.

При проведении бактериологического исследования следует проводить забор только аспирата (секрета), полученного при пункции верхнечелюстной пазухи [13].

В США и странах Западной Европы при ОРС преимущественно назначают системные АБП. В большинстве случаев по лечению ОРС системная антибактериальная терапия относится к средствам первого ряда в лечении данного заболевания [5]. Однако целесообразность назначения этих препаратов в качестве терапии 1-й линии остается дискуссионной. Например, в Великобритании 82% пациентов с ОРС получали антибиотики в рамках первичной медико-санитарной помощи, тогда как только 11% этих назначений признаны экспертами целесообразными [14]. В лечении ОРС классической терапией считается применение назальных деконгестантов, элиминационно-ирригационной терапии, интраназальных глюкокортикостероидов

(ИНГКС), но только у детей старше 12 лет и при лечении затяжных форм ОРС.

В последние годы получает все большее распространение новый способ лечения ОРС – растительные лекарственные средства [15–17], в частности Синупрет экстракт (Бионорика СЕ, Германия), который является современным препаратом на основе высококонцентрированного сухого нативного экстракта из 5 лекарственных растений: корня горечавки (*Gentianae radix*), цветков первоцвета (*Primulae flos*), травы щавеля (*Rumicis herba*), цветков бузины черной (*Sambuci flos*), травы вербены (*Verbenae herba*). Фармакологические исследования *in vitro* и на животных моделях показали, что Синупрет экстракт обладает выраженной секретолитической и противовоспалительной активностью, включая противовирусный и антибактериальный эффекты [17].

Синупрет экстракт способствует устранению заложенности носа, помогает ускорить регрессию симптомов ОРС за счет стимуляции ионных хлорных каналов, увеличения секреции внеклеточной жидкости, восстановления текучести назальной слизи и стимуляции мукоцилиарного клиренса. Основным показанием для назначения препарата является острый неосложненный риносинусит [6] (острый вирусный риносинусит, или банальная простуда, и острый поствирусный риносинусит) у детей с 12 лет и взрослых*.

Клиническая эффективность препарата была изучена в двух двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях с участием 589 пациентов [18].

В исследовании пациенты с ОРС старше 18 лет принимали Синупрет экстракт или плацебо по 1 таблетке 3 раза в день в течение 15 дней и должны были посетить врача 5 раз для оценки динамики симптоматики, клинической эффективности и нежелательных явлений терапии. В качестве диагностического метода для постановки диагноза ОРС использовали ультразвуковое исследование ОНП (в начале и конце лечения). Эффективность оценивали в виде среднего значения по шкале выраженности основных симптомов Major Symptom Score (ринорея, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная, лицевая боль). Пациенты сообщали о своем состоянии, пользуясь немецкой адаптированной версией специальной анкеты шкалы качества жизни, состоящей из 20 вопросов (SNOT-20, Sino-Nasal Outcomes Test, German Adapted Version).

Проанализировав результаты, авторы сообщили о том, что за период лечения значения шкалы выраженности основных симптомов улучшились в среднем с $10,02 \pm 1,61$ до $2,47 \pm 2,55$ балла для группы больных, получавших Синупрет экстракт, и с $9,87 \pm 1,52$ до $3,63 \pm 3,63$ балла для плацебо. Различия между группами лечения по среднему баллу симптомов ($1,16 \pm 3,14$ балла; $p < 0,0001$) и по шкале SNOT-20 ($p = 0,0015$) являлись статистически значимыми в пользу группы пациентов, получавших Синупрет экстракт.

В исследовании показано, что препарат значительно быстрее и эффективнее купирует основные симптомы ОРС в сравнении с плацебо и на 4 дня ускоряет наступление клинического выздоровления. Серьезных нежелательных явлений в обеих группах лечения не отмечено. При этом общее число нежелательных явлений в группе Синупрет экстракт было в 2 раза меньше группы плацебо [18].

В отечественном открытом рандомизированном клиническом исследовании эффективность препаратов исследовали на пациентах 18–75 лет с поставленным диагнозом ОРС [19]. Основная группа пациентов ($n=30$) получала по 1 таблетке препарата Синупрет экстракт 3 раза в день, а контрольная группа ($n=30$) – симптоматическую терапию,

в частности деконгестанты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Продолжительность лечения/наблюдения за пациентами составила 14 дней. Исследование включало 5 точек наблюдения: 3 визита в клинику в 1, 7 и 14-й день болезни и 2 визита по телефону на 3 и 10-й день. По Визуальной аналоговой шкале оценивали такие симптомы, как затруднение носового дыхания, ринорея, стекание слизи по задней стенке глотки, интоксикация, головная боль, лицевая боль, нарушение обоняния, заложенность ушей, дискомфорт в глотке. Клинически проводили переднюю и заднюю риноскопию, переднюю активную риноманометрию, сахаринный тест, фотоплетизмографию (16 пациентам основной группы), исследовали вязкость отделяемого (субъективно).

В результате проведенного исследования авторы отметили, что в основной группе полное купирование заложенности носа произошло на 4 дня раньше, а болевого синдрома – на 7 дней раньше, чем в группе симптоматического лечения ($p < 0,05$). В группе, получавшей Синупрет экстракт, отмечен значительный прирост скорости воздушного потока через 7 дней лечения – до 28,7%, тогда как в группе контроля – 5,4%. Нормализация времени сахаринного теста отмечена на 7 дней раньше, чем в группе контроля ($p = 0,05$) [19].

Эффективность препарата изучали и у послеоперационных больных в клиническом пилотном рандомизированном простом проспективном открытом исследовании с историческим контролем [20], в котором 25 пациентов основной группы получали Синупрет экстракт по 1 таблетке 2 раза в день в течение 10 дней до риносептопластики и на протяжении 7 дней после, выполняли суточную марлевую тампонаду и стандартные процедуры. В 1-й контрольной группе 16 пациентов получали препарат Синупрет по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней до операции и на протяжении 7 дней после нее, а также суточную марлевую тампонаду и стандартные процедуры. Во 2-й контрольной группе 16 пациентов получали только стандартные процедуры послеоперационного ухода.

Пациентам всех групп выполняли переднюю активную риноманометрию на 2 и 5-е сутки после операции. Согласно результатам проведенного исследования секреторная активность слизистой оболочки полости носа в основной группе существенно превышала показатели группы контроля, в частности обнаружен значительно более низкий вес корок. Усредненные показатели коркообразования в основной группе на 2-е сутки достоверно отличались от показателей обеих групп контроля ($p < 0,05$).

Соответственно, применение препарата Синупрет экстракт в течение 10 дней, предшествующих риносептопластике, и на протяжении 7 дней после суточной марлевой тампонады значительно улучшало течение периода восстановления: снижало коркообразование, способствовало быстрому восстановлению назальной проходимости и функции мукоцилиарной системы слизистой оболочки полости носа. Мукоцилиарный транспорт (МЦТ) оценивали, измеряя скорость перемещения угольных метчиков, нанесенных на слизистую носа, в миллиметрах в минуту. В основной группе в послеоперационном периоде на 2-е сутки наблюдали снижение скорости МЦТ, на 5-е сутки скорость МЦТ была уже сопоставимой с исходным показателем, тогда как на 7-е сутки уже существенно превышала исходный уровень [20].

В литературе опубликовано ретроспективное когортное исследование на основе сведений из базы данных IMS Disease Analyzer, в которое в общей сложности были включены 203 382 пациента с диагнозом ОРС, постав-

*Синупрет экстракт. Инструкция по медицинскому применению препарата. Режим доступа: <https://sinupret.com/instruction-tabs-extract>. Ссылка активна на 23.08.2024.

ленным врачом общей практики (120 178 пациентов) или лор-врачом (83 204 пациента) с января 2012 по декабрь 2020 г. [21, 22].

Несколько связанных с ОРС исходов терапии препаратом Синупрет экстракт за 365 дней сравнили с результатами применения 9 других одобренных методов лечения ОРС (в основном антибиотиков в монотерапии или комбинированном лечении), входящих в наиболее распространенные схемы лечения ОРС в повседневной практике, таких как антибиотики, местные ИНГКС, топические деконгестанты, антибиотики + Синупрет экстракт, антибиотики + ИНГКС, антибиотики + назальный спрей без ГКС, антибиотики + анальгетики (НПВП или парацетамол), назальный спрей без ГКС + анальгетик (НПВП или парацетамол) и Синупрет экстракт + топические деконгестанты. В группе сравнения пациенты получали только препарат Синупрет экстракт [22].

В качестве основных исходов рассматривали назначение АБП в течение первых 30 дней болезни, продолжительность периода нетрудоспособности ≥ 7 дней, а также количество посещений врача в течение первых 30 дней. В ходе исследования изучали случаи назначения АБП по поводу ОРС в течение первых 30 дней и в период с 31-го по 365-й день от начала терапии.

Исследование показало, что большинство пациентов – 94 756 человек – по-прежнему получали АБП в виде монотерапии в качестве стартового лечения ОРС, а 49 213 пациентов – АБП в комбинации с другими лекарственными средствами. Почти все пациенты, получавшие антибиотики (в составе монотерапии или комбинированного лечения) в начале исследования, подвергались значительно более высокому риску дальнейшего использования данных препаратов в течение первых 30 дней после начала терапии по сравнению с лечением препаратом Синупрет экстракт.

Кроме того, все пациенты указанных групп подвергались значительно более высокому риску дальнейшего применения АБП в период наблюдения с 31-го по 365-й день.

Таким образом, отношения шансов для дальнейшего назначения антибиотиков являлись довольно высокими и составляли 2,25–3,54. Лечение местными ИНГКС было связано со значительно более высоким риском назначения антибиотиков. Авторы отмечают, что терапия Синупрет экстракт, напротив, только в 2,1% случаев привела к назначению АБП по поводу ОРС в течение периода наблюдения [22].

Резюмируя изложенное, стоит отметить, что ни одна из схем лечения не продемонстрировала лучшего результата, чем монотерапия лекарственным препаратом Синупрет экстракт в части предотвращения последующего назначения антибиотиков в течение периода наблюдения.

Проанализирована продолжительность нетрудоспособности ≥ 7 дней в течение первых 30 дней болезни работающих пациентов 18–65 лет. Группа пациентов, получавших Синупрет экстракт в качестве основной терапии ОРС, выздоравливала и возвращалась к работе быстрее, чем группа получавших стандартное лечение. Кроме того, пациенты, не получавшие Синупрет экстракт, продемонстрировали значительно более высокий шанс продолжительности нетрудоспособности ≥ 7 дней, составляющий 1,09–1,55.

Помимо продолжительности нетрудоспособности проанализировано количество обращений к врачу по поводу ОРС в течение первых 30 дней исследования. Все пациенты, получавшие антибиотики в качестве монотерапии или в составе комбинированного лечения в начале исследования, подвергались более высокому риску повторного посещения врача, чем при применении только препарата Синупрет экстракт в течение первых 30 дней заболевания [22].

Заключение

Таким образом, в настоящее время ОРС представляет собой мультидисциплинарную патологию, в диагностике и

лечении которой принимают участие специалисты различного профиля амбулаторного звена.

Назначение препарата Синупрет экстракт пациентам с ОРС перспективно в предотвращении неблагоприятных исходов, таких как назначение АБП, увеличение длительности нетрудоспособности ≥ 7 дней и количества посещений врача по поводу ОРС, по сравнению с наиболее часто назначаемыми методами лечения ОРС, такими как антибиотики, местные ИНГКС, топические деконгестанты или их комбинации.

Клиническая эффективность и безопасность препарата Синупрет экстракт убедительно продемонстрирована во множестве клинических исследований [18, 19, 22], в результате чего данное растительное лекарственное средство рекомендовано EPOS [5], а также включено в национальные рекомендации по лечению ОРС [13].

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

- Brooks I, Gooch WM 3rd, Jenkins SG, et al. Medical management of acute bacterial sinusitis. Recommendations of a clinical advisory committee on pediatric and adult sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2000;182:2-20.
- Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2004;193:3-5. DOI:10.1177/00034894041130s502
- Крюков А.И., Туровский А.Б. Антибактериальная терапия острого среднего отита и синусита у взрослых в амбулаторной практике. *PMJ.* 2004;(21):1188 [Kriukov AI, Turovskii AB. Antibakterial'naiia terapiia ostrogo srednego otita i sinusita u vzroslykh v ambulatornoi praktike. *RMZh.* 2004;(21):1188 (in Russian)].
- Bittner CB, Plach M, Steindl H, et al. Prevalence of Antibiotic Prescription in Patients with Acute Rhinosinusitis Treated by General Practitioners and Otolaryngologists in Germany-A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(11):1576. DOI:10.3390/antibiotics11111576
- Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
- DeBoer DL, Kwon E. Acute sinusitis. StatPearls. Treasure Island, Florida, USA: StatPearls Publishing LLC, 2022.
- Hopkins C, Surda P, Walker A, et al. EPOS 4 Patients. *Rhinology.* 2021. DOI:10.4193/Rhin20.950
- Wiebringhaus R, Haubner F. Acute Rhinosinusitis – an update on therapy. *MMW Fortschr Med.* 2022;164(5):40-3 (in German). DOI:10.1007/s15006-022-0777-3
- Truitt KN, Brown T, Lee JY, Linder JA. Appropriateness of Antibiotic Prescribing for Acute Sinusitis in Primary Care: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):311-4. DOI:10.1093/cid/ciaa736
- Свиштушкин В.М., Никифорова Г.Н., Шевчик Е.А., и др. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух. *Лечащий врач.* 2014;(2):25 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, et al. Ispol'zovanie innovatsionnykh form antibiotikov v lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy okolonosovykh pazukh. *Lechashchii Vrach.* 2014;(2):25 (in Russian)].

11. Maestre JR, Mateo M, Méndez ML, et al. In vitro interference of beta-lactams with biofilm development by prevalent community respiratory tract isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35(3):274-7. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2009.10.020
12. Дайхес Н.А. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Методические рекомендации. 2014. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Ссылка активна на 23.08.2024 [Daikhes NA. Printsipy etiopatogeneticheskoi terapii ostrykh sinusitov. Metodicheskie rekomendatsii. 2014. Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Accessed: 23.08.2024 (in Russian)].
13. Острый синусит. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2. Ссылка активна на 23.08.2024 [Ostryi sinusit. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/313_2. Accessed: 23.08.2024 (in Russian)].
14. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, et al. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 2):19-26. DOI:10.1093/jac/dkx502
15. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496-506. DOI:10.1016/j.otohns.2006.06.1254
16. Reden J, El-Hifnawi D, Zahnert T, Hummel T. The effect of a herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2011;49(3):342-6. DOI:10.4193/Rhino10.151
17. Ismail C. Farmakologische Effekte von Sinupret. Neue Erkenntnisse zur Rationalen für die Zusammensetzung von Sinupret [Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound]. *HNO*. 2005;53(Suppl. 1):S38-42 (in German). DOI:10.1007/s00106-005-1235-0
18. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417-26. DOI:10.4193/Rhino.12.015
19. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н. Возможности современных растительных лекарственных средств в лечении пациентов с острым риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2023;89(4):49-57 [Svistushkin VM, Nikiforova GN. Vozmozhnosti sovremennykh rastitel'nykh lekarstvennykh sredstv v lechenii patsientov s ostrym rinosinusitom. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2023;89(4):49-57 (in Russian)].
20. Киселев А.Б., Чаукина В.А., Андамова О.В., Автушко А.С. Влияние комбинированной секретолитической и противовоспалительной терапии на течение восстановительного периода после риносептопластики. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(3):8-12 [Kiselev AB, Chaukina VA, Andamova OV, Avtushko AS. The effect of increased secretory activity of the nasal mucosa on the duration of the recovery period after anterior tamponade with gauze tampons during surgery of the nasal septum. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(3):8-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino2022880318
21. Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, et al. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018;56(10):459-66. DOI:10.5414/CP203320
22. Bittner CB, Steindl H, Abramov-Sommariva D, et al. Efficacy and effectiveness of the herbal medicinal product BNO 1016 in the management of acute rhinosinusitis in the context of antibiotic stewardship. *Postgrad Med*. 2023;135(6):607-14. DOI:10.1080/00325481.2023.2234274

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024

Комплексный подход в лечении пациента с хроническим тонзиллитом. Клинический случай

Х.Т. Абдулкеримов^{1,2}, К.И. Карташова^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

²ГАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия

Аннотация

Хронический тонзиллит (ХТ) является распространенным инфекционно-аллергическим заболеванием, приводящим к тяжелым общесоматическим осложнениям, включающим ревматическое поражение суставов и сердца, болезни почек. В настоящее время в России наблюдается рост числа пациентов с ХТ. В амбулаторной практике лечение ХТ часто ограничивается промыванием лакун небных миндалин, при этом местные препараты не используются. Под нашим наблюдением находилась пациентка 35 лет с диагнозом ХТ и стажем течения заболевания более 1,5 года. Выбран комбинированный метод терапии, включающий лечение на аппарате «Тонзиллор» с использованием низкочастотного ультразвука и местное применение средства для слизистой оболочки рта и горла Вирокинол с целью орошения миндалин и слизистой оболочки. В результате проведенного комплексного лечения достигнута выраженная положительная динамика, уменьшены клинические симптомы ХТ.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, комбинированный метод лечения, средство Вирокинол для слизистой оболочки рта и горла

Для цитирования: Абдулкеримов Х.Т., Карташова К.И. Комплексный подход в лечении пациента с хроническим тонзиллитом. Клинический случай. Consilium Medicum. 2024;26(9):571–574. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202934

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CLINICAL CASE

An integrated approach to the treatment of a patient with chronic tonsillitis. Clinical case

Khiyir T. Abdulkherimov^{1,2}, Ksenia I. Kartashova^{✉1}

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia;

²State Clinical Hospital №40, Ekaterinburg, Russia

Abstract

Chronic tonsillitis (CT) is a common infectious-allergic disease leading to severe general somatic complications, including rheumatic damage of joints and heart, kidney disease. Currently in Russia there is an increase in the number of patients with CT. Therapy for CT in outpatient practice is often limited to only washing the lacunae of the palatine tonsils, without the use of local drugs. We observed a 35-year-old patient with a diagnosis of chronic tonsillitis and a history of the disease of more than 1.5 years. A combined method of therapy was chosen, including treatment with the Tonsillor apparatus using low-frequency ultrasound therapy and local use of Viroxinol for irrigation of the tonsils and mucous membrane. As a result of the complex treatment, pronounced positive dynamics and a decrease in the clinical symptoms of CT were achieved.

Keywords: chronic tonsillitis, combined treatment method, Viroxinol for irrigation of the tonsils and mucous membrane

For citation: Abdulkherimov KHT, Kartashova KI. An integrated approach to the treatment of a patient with chronic tonsillitis. Clinical case. Consilium Medicum. 2024;26(9):571–574. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202934

Введение

Хронический тонзиллит (ХТ) – общее хроническое инфекционно-аллергическое заболевание с местной воспалительной реакцией в небных миндалинах (НМ), которое характеризуется как очаговая инфекция. В последние годы в Российской Федерации наблюдается неуклонный рост пациентов с ХТ и больных, страдающих безангинными его формами [1–5]. По данным разных авторов, в России распространенность ХТ составляет 18–31%. Серьезную проблему представляет и самолечение пациентов, а попытки самостоятельного удаления казеозного содержимого из лакун НМ часто сопровождаются серьезными осложнениями, включая и паратонзиллярные абсцессы [6, 7]

Наиболее часто амбулаторное лечение ХТ ограничивается только промыванием лакун НМ, при этом не исполь-

зуются местные препараты, которые топически позволяют влиять на очаг инфекции. Комбинированные методы терапии в современной медицинской практике позволяют повысить эффективность лечения больных и обеспечить более длительный период без рецидивов и обострений заболевания [8–11].

Под нашим наблюдением находилась пациентка Н. 35 лет, которая на момент осмотра жаловалась на частые боли в горле, выделение «пробок» из лакун НМ, быструю утомляемость, периодическое повышение в вечернее время субфебрильной температуры тела до 37°C. Уже в течение 3 лет больная отмечает скопления или отхаркивание обильных казеозных пробок (КП) с неприятным запахом, частые обострения тонзиллита. Самостоятельно не лечилась. По результатам мезофарингоскопии мягкое небо

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Карташова Ксения Игоревна – канд. мед. наук, доц. каф. хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: kartashovaki@mail.ru

Абдулкеримов Хийир Тагирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ, зав. отд-нием оториноларингологии с койками челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ ГКБ №40

[✉]Ksenia I. Kartashova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: kartashovaki@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9442-1986

Khiyir T. Abdulkherimov – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University, State Clinical Hospital №40. ORCID: 0000-0002-0875-8057

Рис. 1. 1-й день лечения.



Рис. 2. 5-й день лечения: Тонзиллор + Вироксинол®.



симметрично, маленький язычок незначительно гиперемирован. Передние небные дужки (НД) отечны, спаяны с НМ. Признаки Зака, Гизе и Б.С. Преображенского положительные. НМ выступают из-за передних НД (3-я степень гипертрофии), лакуны расширены, при надавливании на переднюю НД заполнены казеозными массами. Слизистая оболочка задней стенки глотки незначительно гиперемирована. Регионарные лимфоузлы увеличены, при пальпации безболезненны, не спаяны с окружающими тканями (рис. 1).

Характеристика выделенной микрофлоры и посев сделаны перед началом терапии: *Haemophilus influenzae* 105 КОЕ, бактериальный агент устойчив к пеницилинам и защищенным пенициллинам. Персистирующих вирусных инфекций не обнаружено, в общем анализе крови лейкоцитоз $11,4 \times 10^9$ л.

Начат курс лечения на аппарате «Тонзиллор», количество процедур – 10. По результатам клинических исследований использование аппарата «Тонзиллор» с применением низкочастотного ультразвука (НУЗ) в консервативном лечении ХТ – наиболее эффективный метод промывания НМ. Воздействие НУЗ на лимфоидную ткань улучшает циркуляцию крови по мелким сосудам в очаге воспаления и разрушает бактерии. В результате действия ультразвука на ткани уменьшаются воспаление, боль, отек и зуд, ускоряются процессы регенерации. Следует отметить, что НУЗ используют не только в отоларингологии [12].

После каждой процедуры НМ и слизистую глотки орошали средством Вироксинол® для слизистой оболочки рта и горла на основе гипохлорита натрия по 2 дозы на каждую миндалину, которое рекомендовали на весь срок лечения (10 дней) по 2–3 дозы до 4 раз в день.

Вироксинол® сочетает гипохлорит натрия 0,08% и гипертонический раствор хлорида натрия 2,1%, что обеспечивает комплексное воздействие на слизистую оболочку рта и горла. Гипохлорит натрия обладает широким спектром

действия, эффективен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, большинства патогенных грибов, включая род *Candida*, вирусов и простейших [7, 13–15]. Важным преимуществом является отсутствие резистентности. Гипертонический раствор хлорида натрия способствует снижению отека слизистой, удаляет избыточную жидкость из межклеточного пространства. Приведенные свойства определяют выбор средства Вироксинол® для комплексного лечения с НУЗ.

На 5-й день лечения размер НМ уменьшился, стали видны единичная исходящая КП и лакуны НМ. На 10-й день лечения пациентка отметила отсутствие выделения КП из лакун НМ, вечерний субфебрилитет прошел, температура по вечерам последние 4 дня составляла $36,6^\circ\text{C}$. Боли и першение в горле не беспокоили (рис. 2).

При мезофарингоскопии слизистая глотки розовая, лакуны миндалин несколько расширены, видна явная положительная динамика, регионарные лимфатические узлы пальпируются, подвижные, безболезненные, их размер уменьшился. НМ также значительно уменьшились.

Повторный посев на микрофлору выполнен на 10-й день лечения по схеме: лечение на аппарате «Тонзиллор», местно – орошение средством для слизистой оболочки рта и горла Вироксинол®. В посеве обнаружены обитатели нормальной микрофлоры слизистой ротоглотки. Патогенных микроорганизмов не выявлено (рис. 3).

Таким образом, включение в комплексное лечение пациентки с ХТ орошения средством для слизистой оболочки рта и горла Вироксинол® обеспечило эрадикацию патогенного возбудителя, повысило качество жизни больной и предупредило развитие возможных осложнений.

Заключение

Применение комбинированного метода лечения ХТ, включающего физическое воздействие НУЗ с промыванием лакун НМ на аппарате «Тонзиллор» и топическое исполь-

Рис. 3. 10-й день лечения: Тонзиллор + Вироксинол®.



зование средства Вироксинол® для слизистой оболочки рта и горла на основе гипохлорита натрия, привело к уменьшению воспалительного процесса и объема лимфоидной ткани НМ с эрадикацией патогенного возбудителя. Уже к 10-му дню лечения пациентка отметила выраженный регресс беспокоящих ранее симптомов. Визуально в лакунах НМ полностью отсутствовали КП, НМ уменьшились в размерах, прошли вечерний субфебрилитет, боли и першение в горле.

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Мальцева Г.С., Гринчук О.Н. Особенности клинического течения и консервативного лечения хронического тонзиллита на современном этапе. *Эффективная фармакотерапия*. 2011;3:16-20 [Mal'tseva GS, Grinchuk ON. Features of the clinical course and conservative treatment of chronic tonsillitis at the present stage. *Effective Pharmacotherapy*. 2011;3:16-20 (in Russian)].
2. Пальчун В.Т. Развитие проблемы хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии*. 2006;6:7-8 [Pal'chun VT. Development of the problem of chronic tonsillitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik Otorhinolaryngologii*. 2006;4:7-8 (in Russian)].
3. Пальчун В.Т. Классификация и лечебная тактика при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(3):8-11 [Pal'chun VT. Classification and therapeutic strategy for chronic tonsillitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik Otorhinolaryngologii*. 2013;78(3):8-11 (in Russian)].
4. Alasil SM, Omar R, Ismail S, et al. Evidence of Bacterial Biofilms among Infected and Hypertrophied Tonsils in Correlation with the Microbiology, Histopathology, and Clinical Symptoms of Tonsillar Diseases. *Int J Otolaryngol*. 2013;2013:408238. DOI:10.1155/2013/408238
5. Avramović V, Petrović V, Jović M, Vlahović P. Quantification of cells expressing markers of proliferation and apoptosis in chronic tonsillitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35(4):277-84.
6. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2012;2:5-12 [Pal'chun VT, Gurov AV, Aksenova AV, Guseva OA. The modern view of toxic-allergic manifestations of chronic tonsillar pathology, its etiological and pathological role in the evolution and development of general diseases. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik Otorhinolaryngologii*. 2012;77(2):5-12 (in Russian)].
7. Видулов Г.Х. Антисептические средства: возможности использования при респираторных инфекциях в условиях пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):58-66 [Vikulov GK. Use of antiseptics in respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Infekc. Bolezni (Infectious Diseases)*. 2020;18(2):58-66 (in Russian)]. DOI:10.20953/1729-9225-2020-2-58-66
8. Полевщиков А.В., Рязанцев С.В. Хронизация заболеваний лимфоглоточного кольца: гистологический и иммунологический аспекты: материалы VIII Петербургского Международного форума оториноларингологов России. СПб.: Полифорум, 2019 [Polevshchikov AV, Riazantsev SV. Khronizatsiia zabolevanii limfoglotochnogo kol'tsa: gistologicheskii i immunologicheskii aspekty: materialy VIII Peterburgskogo Mezhdunarodnogo foruma otorinolaringologov Rossii. Saint Petersburg: Poliforum, 2019 (in Russian)].
9. Рязанцев С.В., Еремина Н.В., Щербань К.Ю. Современные методы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2017;19:68-72 [Ryazantsev SV, Eremina NV, Scherban KY. Modern methods to treat chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2017;(19):68-72 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-19-68-72
10. Рязанцев С.В., Безшапочный С.Б., Артюшкин С.А., и др. Современная фармакотерапия воспаления лимфаденоидной ткани глоточного кольца. Возможности препаратов с направленным органотропным действием. *Детская оториноларингология*. 2019;2:38-42 [Ryazantsev SV, Bezshapochnyi SB, Artiushkin SA, et al. Sovremennaiia farmakoterapiia vospaleniia limfadenoidnoi tkani glotochnogo kol'tsa. Vozmozhnosti preparatov s napravlenym organotropnym deistviem. *Detskaia Otorinolaringologiya*. 2019;2:38-42 (in Russian)].
11. Салтанова Ж.Е. Хронический тонзиллит, этиологические и патогенетические аспекты развития метатонзиллярных осложнений. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):65-70 [Saltanova Zhe. Chronic tonsillitis, etiological and pathogenetic aspects of the development of metatonsillar complications. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(3):65-70 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201580365-70
12. Таукелева С.А., Расулова М.С., Станова С.К. Лечение больных с хроническим тонзиллитом аппаратом Тонзилор-М. *Вестник КазНМУ*. 2017;3:98-100 [Taukeleva SA, Rasulova MS, Stanova SK. Medical treatment of patients with chronic tonsillitis with Tonzillor-M apparatus. *Vestnik KazNMU*. 2017;3:98-100 (in Russian)].
13. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты / под ред. С.А. Карпищенко, В.М. Свислушкина. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: Диалог, 2017 [Khronicheskii tonsillit i angina. Immunologicheskie i klinicheskie aspekty / pod red. S.A. Karpishchenko, V.M. Svislushkina. 3-e izd., ispr. i dop. Saint Petersburg: Dialog, 2017 (in Russian)].
14. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Туриева В.В. Местное лечение острого риносинусита в эпоху COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(20):53-63 [Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Turieva VV. Local treatment of acute rhinosinusitis in the era of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2022;16(20):53-63 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-20-53-63
15. Отчет по изучению противомикробной активности медицинского изделия Вирокинол на тест-культурах in vitro. Режим доступа: <https://intelbio.org/nauchnye-publikacii/otchet-po-nauchno-issledovatel'skoi-rabote-po-dogovoru-s-ooo-intelbio>. Ссылка активна на 08.08.2024 [Otchet po izucheniiu protivomikrobnnoi aktivnosti meditsinskogo izdeliia Viroksinol na test-kul'turakh in vitro. Available at: <https://intelbio.org/nauchnye-publikacii/otchet-po-nauchno-issledovatel'skoi-rabote-po-dogovoru-s-ooo-intelbio>. Accessed: 08.08.2024 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Острые респираторные вирусные инфекции: консенсус о рациональной терапии

А.А. Зайцев^{✉1-3}, Н.А. Мирошниченко³, А.Ю. Овчинников³, Ю.О. Николаева³

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

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

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Существуют заболевания, по поводу которых обращаются к определенным специалистам, но имеется ряд патологий, исследуемых врачами разных специальностей. Диагностикой и лечением острых респираторных вирусных инфекций занимаются терапевты, инфекционисты, оториноларингологи, пульмонологи, но этим же специалистам приходится нередко сталкиваться с последствиями острого процесса – постназальным затеком и постинфекционным кашлем, которые снижают качество жизни и изнуряют больных. Однако в случае постановки верного диагноза существуют схемы лечения, которые позволяют быстро купировать субъективные и объективные симптомы, а также достигнуть клинического излечения заболевания без применения антибактериальной терапии. Консенсус оториноларинголога и пульмонолога достигнут в том, что при различных причинах кашля фитотерапия имеет доказанный положительный эффект.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, острый бронхит, риносинусит, постназальный затек, фитотерапия

Для цитирования: Зайцев А.А., Мирошниченко Н.А., Овчинников А.Ю., Николаева Ю.О. Острые респираторные вирусные инфекции: консенсус о рациональной терапии. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):575–578. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202956

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CONSENSUS

Acute respiratory viral infections: Consensus on rational therapy

Andrey A. Zaytsev^{✉1-3}, Nina A. Miroshnichenko³, Andrey Yu. Ovchinnikov³, Yulia O. Nikolaeva³

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

There are diseases for which people turn to specific specialists, but there are also a number of ones that are treated by doctors of different specialties. Therapists, infectious disease specialists, otolaryngologists, and pulmonologists diagnose and treat acute respiratory viral infections. But the same specialists often have to deal with the outcomes of an acute process – postnasal drip and post-infectious cough, which decreases the quality of life and exhaust patients. However, in case when the correct diagnosis is made, there are treatment regimens that allow to achieve quick relieve subjective and objective symptoms, as well as clinical cure of the disease escaping the use of antibacterial therapy. The efficient therapy agreement of the otolaryngologist and pulmonologist is that for various causes of cough, herbal medicine is the best choice.

Keywords: acute respiratory viral infections, acute bronchitis, rhinosinusitis, postnasal drip, phytotherapy

For citation: Zaytsev AA, Miroshnichenko NA, Ovchinnikov AYU, Nikolaeva YuO. Acute respiratory viral infections: Consensus on rational therapy. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):575–578. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202956

Существуют заболевания, по поводу которых обращаются к определенным специалистам, но также имеется ряд патологий, которые находятся в компетенции врачей различных специальностей. Так, диагностикой и лечением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) занимаются терапевты, инфекционисты, оториноларингологи, пульмонологи, но этим же специалистам приходится нередко сталкиваться с последствиями острого процес-

са – постназальным затеком (пНЗ), постинфекционным кашлем или, напротив, развитием воспаления в нижних дыхательных путях (НДП). Известно, что ОРВИ – это самая распространенная инфекционная патология человека, переживающего до нескольких эпизодов нетяжелых ее форм в течение года [1–3].

Очевидно, что среди врачей приведенных специальностей бытует собственная стратегия ведения пациентов с

Информация об авторах / Information about the authors

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

Мирошниченко Нина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: mirnino@yandex.ru

Овчинников Андрей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: lorent1@mail.ru

Николаева Юлия Олеговна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

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

Nina A. Miroshnichenko – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: mirnino@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4213-6435

Andrey Yu. Ovchinnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine. E-mail: lorent1@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7262-1151

Yulia O. Nikolaeva – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0001-7930-8259

ОРВИ. Например, результаты фармакоэпидемиологических исследований говорят о том, что среди терапевтов амбулаторного звена на первичном приеме нередко фигурирует «боязнь пропустить пневмонию», что ведет к широкому и неправильному назначению антибактериальных препаратов. Среди врачей всех специальностей до настоящего времени нет единого понимания симптоматической терапии лихорадки. Так, реальная практика изобилует назначением селективных нестероидных противовоспалительных препаратов, метамизола натрия и других лекарственных средств (ЛС), использование которых при ОРВИ должно быть существенно ограничено [4, 5]. В данном контексте стоит напомнить читателю о современных рекомендациях по применению анальгетиков-антипиретиков. 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 500 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 (максимальные суточные дозы – 975 и 1200 мг соответственно) [4, 5]. Не рекомендуется назначение салициловой кислоты и ее производных. Назначение других нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (кроме ибупрофена), а также комбинированных препаратов (кроме парацетамола + ибупрофена) также не рекомендовано [4, 5].

Другой важной проблемой является назначение рациональной противокашлевой терапии [6]. До настоящего времени в клинической практике можно встретить отчетливое желание назначить лечение муколитиком с целью «перевести непродуктивный кашель в продуктивный». Как можно это сделать в случае ОРВИ, где речь идет о патологии верхних отделов респираторной системы? В данном случае кашель обусловлен пНЗ, синтезом медиаторов воспаления, прочими причинами и вследствие этого раздражением кашлевых рецепторов [6]. Такой «неэффективный» кашель должен быть купирован, и если он сопровождается болевым синдромом, утомляет пациента, ведет к нарушению сна и другим последствиям, то рекомендовано назначение противокашлевых средств (бутамирата, леводропропилина и др.).

Показание к назначению муколитиков – продуктивный кашель с отделением вязкой мокроты (поражение НДП: острый бронхит – ОБ, пневмония, обострение хронического бронхита / хронической обструктивной болезни легких). Здесь для врача очень важно понимать, что диагноз ОБ, безусловно, так же как и в случае ОРВИ – острого процесса, ассоциированного с респираторными вирусами, может быть отражен в медицинской документации только при наличии основного симптома – кашля с отделением мокроты из НДП [4, 6]. Это очень важное дополнение, так как в случае постановки диагноза ОБ направления лечения будут *совершенно иными*. Итак, под ОБ понимают остро или подостро возникшее воспаление именно бронхиального дерева, как правило, вирусной этиологии, основным клиническим симптомом которого является *продуктивный кашель*, ассоциированный с характерными признаками инфекции НДП (одышкой, хрипами, дискомфортом в грудной клетке) [4, 6]. Соответственно, основа лечения ОБ, в отличие от ОРВИ, – мукоактивная терапия [4, 6]. Стоит отметить, что среди всех муколитических препаратов, применяющихся при ОБ, наиболее убедительная доказательная база представлена при использовании фитотерапевтических средств (ФТС). Речь идет о комбинированных препаратах, содержащих плющ, тимьян и первоцвет, эффективность которых продемонстрирована в том числе

в двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследованиях [6–10]. Так, по результатам исследований В. Kemmerich, проведенных в 2006–2007 гг., показано значительное снижение частоты приступов кашля уже на 4-й день на фоне терапии препаратами Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП при лечении ОБ у взрослых в сравнении с плацебо. Балльная оценка по шкале тяжести бронхита показала, что Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП эффективнее плацебо в среднем на 20% [9]. В еще одном крупном многоцентровом контролируемом когортном исследовании с участием 7041 пациента обнаружены хорошая клиническая эффективность и переносимость ФТС Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП у взрослых и детей [10]. Препараты показали лучшую эффективность по сравнению с другими муколитиками (N-ацетилцистеином и амброксолом).

В настоящее время ряд медицинских сообществ (Немецкое респираторное общество, Немецкое общество врачей общей практики и семейной медицины) в рекомендациях по ведению больных с кашлем указывают на этот факт и рекомендуют комбинированные ФТС, содержащие плющ, тимьян и первоцвет (или амброксол), для преимущественного назначения при ОБ, так как именно данные ЛС продемонстрировали в клинических исследованиях эффективность в купировании продуктивного кашля [8].

Однако мы продолжаем наш разговор про острый вирусный процесс со стороны верхних отделов респираторной системы (ОРВИ). Мы знаем, что кашель на фоне ОРВИ связан в большей степени с пНЗ, и в нашей статье мы хотели бы остановиться на подходах к диагностике и лечению данного процесса, сопровождающего вирусный и поствирусный риносинуситы (РС).

Практически любая ОРВИ сопровождается насморком, заложенностью носа, ринореей, то есть клиническими проявлениями РС. Согласно European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 г. РС делятся на 4 группы.

1. Острый вирусный РС (банальная простуда, насморк) – длительность симптомов <10 дней.
2. Острый поствирусный РС – усиление симптомов после 5 дней или сохранение симптомов после 10 дней, но с общей продолжительностью <12 нед.
3. Острый бактериальный РС – как минимум 3 симптома из следующих: бесцветные или окрашенные выделения из носа (преимущественно с одной стороны) и гнойный секрет в полости носа, сильная локальная боль (преимущественно односторонняя), лихорадка (температура тела выше 38°C), повышенные уровни скорости оседания эритроцитов / С-реактивного белка, резкое ухудшение после более легкого течения заболевания.
4. Хронический РС – длительность ≥12 нед [11].

Основные жалобы при пНЗ – стекающие слизи по задней стенке глотки и кашель. Данное отделяемое раздражает слизистую оболочку нижележащих путей и при длительном воздействии становится триггером развивающегося воспалительного процесса, который может стать хроническим, если не предпринимать никаких действий. При этом пациент откашливает слизь, стекающую из верхних дыхательных путей, но часто и большой, и врач расценивает это как мокроту, т.е. воспринимают такой кашель как продуктивный [12]. Соответственно, часто все силы направляются на прием отхаркивающих препаратов, которые не имеют точки приложения при пНЗ, а значит, будут попросту неэффективны. В то же время в этой ситуации очень важно купировать воспалительный процесс, наладить отток слизи из околоносовых пазух и полости носа и восстановить мукоцилиарный транспорт.

В случае затяжного субклинического течения заболевания носа и околоносовых пазух, которые являются причиной примерно 1/3 случаев хронического кашля, часто мож-

но ограничиться назначением консервативной терапии, особенно если речь идет о поствирусных состояниях [13]. Синупрет® (Віопісіа SE) – препарат, используемый для восстановления и поддержания физиологической активности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [14].

В настоящее время существует множество исследований, подтверждающих эффективность приведенного ЛС как в лабораторных условиях, так и в реальной клинической практике. Помимо доказанных секретолитического, секретомоторного, противовоспалительного и противоотечного эффектов *in vitro* получены данные о том, что Синупрет® подавляет размножение *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, а также других грамположительных и грамотрицательных бактерий, которые являются наиболее частыми бактериальными возбудителями, принимающими участие в развитии воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах [15]. Кроме того, имеет значение и противовирусная активность препарата Синупрет®, поскольку, воздействуя на первичную причину заболевания, есть возможность провести профилактику и не допустить развития хронических болезней [16]. В практике врачей-оториноларингологов чаще всего Синупрет® применяется для лечения РС и сопутствующей ему патологии. На кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» в 2019–2020 гг. проведено исследование, целью которого стала оценка эффективности и переносимости препарата Синупрет® в составе комплексной терапии у пациентов с острым РС. В нем приняли участие пациенты обоих полов. Мы пришли к выводу о том, что полученные результаты исследования подтверждают высокую эффективность и безопасность препарата Синупрет® у больных с острыми и обострением хронических РС, выражающиеся в быстрой обратной динамике

всех объективных и субъективных проявлений заболевания, а также нормализации рентгенологической картины. Подобная тактика лечения характеризуется отсутствием нежелательных явлений и позволяет избежать назначения антибактериальных препаратов в подавляющем большинстве случаев [17]. В еще одном более раннем исследовании, проведенном на той же клинической базе, показана лучшая эффективность препарата Синупрет® в снижении кашля, вызванного пНЗ, по сравнению с другим ФТС от кашля (трава термопсиса) [18].

С 2022 г. в нашей клинической практике появился препарат Синупрет® экстракт, который может быть рекомендован взрослым и детям с 12 лет. В нем в 4 раза выше содержание активных веществ, так как он производится по новой технологии двойного экстрагирования. Благодаря биофлавоноидам Синупрет® экстракт способствует более эффективному секретолитическому и улучшает мукоцилиарный транспорт. Результаты исследования на кафедре оториноларингологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) в 2023 г. подтвердили его эффективность в купировании воспалительных явлений в полости носа и носоглотке, снижении количества отделяемого из носа и его вязкости, а также восстановлении дыхательной функции носа при лечении острого вирусного РС [19].

Консенсус оториноларинголога и пульмонолога достигнут в том, что при различных причинах кашля фитотерапия имеет доказанный положительный эффект. Бронхипрет® сироп и Бронхипрет® ТП могут быть рекомендованы для лечения продуктивного кашля при ОБ. При РС и пНЗ, который их сопровождает, эффективно назначение препарата Синупрет®, в том числе у беременных и детей, а с 12 лет – препарата Синупрет® экстракт.

В заключение также необходимо отметить, что широкая популяризация правильной, в соответствии с показаниями симптоматической терапии ОРВИ имеет ключевое значение для клинической практики, поскольку основа ведения пациентов с ОРВИ в амбулаторной практике и есть «простое» базовое лечение. Напомним, что в качестве анальгетика-антипиретика при ОРВИ рекомендуют прием только парацетамола, ибупрофена и их комбинации. В качестве симптоматической терапии непереносимого кашля на фоне ОРВИ рекомендовано использовать противокашлевые препараты, тогда как мукоактивные средства с актуализацией фитотерапии могут быть эффективны при ОБ (обязательное условие – продуктивный кашель). При РС и пНЗ эффективным является применение препаратов Синупрет® и Синупрет® экстракт.

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: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении 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. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=m0nhtstjd169834099. Ссылка активна на 14.08.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORV) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1?ysclid=m0nhtstjd169834099. Accessed: 14.08.2024 (in Russian)].
2. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М.; СПб.: Бином; Невский диалект, 2000 [Bartlett Dzh. Infektsii dykhatel'nykh putei. Per. s angl. Moscow; Saint Petersburg: Binom; Nevskii dialekt, 2000 (in Russian)].
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. Острый бронхит у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf?ysclid=m0ni2tjggx730157043. Ссылка активна на 14.08.2024 [Ostryi bronkhit u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. 2022. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/OB_2022.pdf?ysclid=m0ni2tjggx730157043. Accessed: 14.08.2024 (in Russian)].
5. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaytsev AA, Sinopal'nikov AI. Rational'naya farmakoterapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель. Методические рекомендации для врачей. М.: ГВК им. Н.Н. Бурденко, 2021 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Miroshnichenko NA, Kriukov EV. Kashi. Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei. Moscow: GVKG im. N.N. Burdenko, 2021 (in Russian)].
7. Ismail H, Willer G, Steindl H. Bronchipret in cases of acute bronchitis. *Schw Zschr Ganzheits Medizin*. 2003;15(4):171-5.
8. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem. *Pneumologie*. 2019;73(3):143-80 (in German). DOI:10.1055/a-0808-7409
9. Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607-15. DOI:10.1055/s-0031-1296656
10. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652-60. DOI:10.1055/s-0031-1296767
11. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
12. Соболенкова В.С., Федоров С.Ю. Кашлевой синдром (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. 2022;4:1-8 [Sobolenkova VS, Fedorov SY. Cough syndrome (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2022;4:1-8 (in Russian)]. DOI:10.24412/2075-4094-2022-4-1-8
13. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Митюк А.М., и др. Новые возможности терапии хронического кашля при постназальном затеке. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(2):60-4 [Ovchinnikov Alu, Miroshnichenko NA, Mitiuk AM, et al. The new possibilities for the treatment of chronic cough associated with postnasal drip. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017;82(2):60-4 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino201782260-64
14. Schmolz M. Immunological features of extracts from Radix Gentianae, Flores Primulae, Flores Sambuci, Herba Verbenae, and Herba Rumicis as well as from a combination hereof (Sinupret). Paper presented at the 4th International Congress on Phytotherapy, September 10–13, 1992. Munich, Germany.
15. Itinger R. 14 range-finding study with Sinupret mixture of active ingredients in the rat. Neumarkt, Plantamed Arzneimittel GmbH, 1998.
16. Maune S, Schubert S, Schafer D. Antimicrobial effects of a herbal medicinal product – a better understanding of host-defense mechanisms. Paper presented at the World Allergy Congress, June 26 – July 1, 2005. Munich, Germany.
17. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. О тактике лечения острого риносинусита у взрослых пациентов, включая беременных женщин, в период растущей антибиотикорезистентности. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):25-30 [Ovchinnikov AYu, Miroshnichenko NA, Nikolaeva YuO. About treatment tactics for acute rhinosinusitis in adult patients, including pregnant women, during the period of accelerating antibiotic resistance. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):25-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.11.200204
18. Овчинников А.Ю., Митюк А.М. Новые подходы к лечению кашля, обусловленного «синдромом постназального затекания». *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(6):84-6 [Ovchinnikov Alu, Mitiuk AM. The novel approaches to the treatment of cough attributable to "postnasal drip syndrome". *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013;78(6):84-6 (in Russian)].
19. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Толданов А.В., и др. Возможности применения современного растительного лекарственного препарата в лечении пациентов с острым вирусным риносинуситом. *Вестник оториноларингологии*. 2023;88(5):49-57 [Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toldanov AV, et al. Possibilities of usage of modern herbal medicinal product in the treatment of patients with acute viral rhinosinusitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2023;88(5):49-57 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20238805149

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Укачивание и периферические расстройства равновесия

С.В. Лиленко✉

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Освещены некоторые вопросы пропедевтики заболеваний вестибулярной системы. Акцент сделан на необходимости подробного анализа вестибулосенсорных реакций врачами разных специальностей (оториноларингологами, неврологами, интернистами, врачами общей практики). Разграничены основные жалобы пациентов на «головокружение» и «неустойчивость». Особое внимание обращено на их классификацию по длительности и периодичности. Четко определены термины «укачивание» и сопровождающие кинетоз объективно наблюдаемые «расстройства равновесия». Подробно описаны теории возникновения и клинические проявления синдромов укачивания и кинетоза. Разобраны клинические варианты течения вестибулярной дисфункции периферического и центрального генеза. Подчеркнута важность применения компьютеризированных методик вестибулометрии (электроокулографии, видеоокулографии и динамической постурографии) с целью постановки топического диагноза вестибулярной дисфункции и оценки зрительно-вестибулярного взаимодействия при укачивании.

Ключевые слова: укачивание, кинетоз, головокружение, неустойчивость, расстройства равновесия, вестибулярная дисфункция, вестибулярный паспорт, компьютеризированная вестибулометрия

Для цитирования: Лиленко С.В. Укачивание и периферические расстройства равновесия. Consilium Medicum. 2024;26(9):579–586.

DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202868

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Sickness and peripheral dizziness: A review

Sergei V. Lilenko✉

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

Abstract

In this lecture, some aspects of vestibular pathology propedeutics are highlighted. The necessity of careful vestibulosensory reactions analysis by different physicians (ENT specialist, neurologist, internist, general practitioner) is emphasized. Main patients' complaints (vertigo and unsteadiness) are distinguished between. Special attention is paid to the classification of these vestibulosensory reactions on their duration and periodicity. The terms (sickness itself and balance disorders that may be concomitant symptoms of kinetosis) are clearly defined. Theories and clinical manifestations of sickness syndromes and motion sickness are described in details. Clinical variants of peripheral and central vestibular dysfunction are analyzed. The importance of computerized technics of vestibulometry (electrooculography, video oculography and computer dynamic posturography) in order to make a topic diagnosis of vestibular dysfunction and to assess visual-vestibular interaction in sickness is emphasized.

Keywords: sickness, kinetosis, vertigo, unsteadiness, balance disorders, vestibular dysfunction, vestibular passport, computerized vestibulometry

For citation: Lilenko SV. Sickness and peripheral dizziness: A review. Consilium Medicum. 2024;26(9): 579–586. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202868

Определение понятий и терминов

Проблемы (особенно остро возникшие) нездоровья, которые люди нередко описывают как «*кружится голова*» и/или «*укачало*», являются предметом их большого беспокойства, подчас серьезно нарушающим качество жизни. Такие вестибулосенсорные и/или вестибуловегетативные реакции, обусловленные, скорее всего, **вестибулярной дисфункцией** и нередко сопровождающиеся определенными объективными вестибулосоматическими признаками, являются предметом диагностической и лечебной тактики врачей разных специальностей (оториноларингологов, неврологов, интернистов и врачей общей практики).

В современном обществе (с обилием транспортных средств) становится проблематичным качество жизни некоторых людей. Совершая ежедневные, иногда весьма длительные поездки на наземном транспорте в качестве пассажиров, немалое число жителей нашей планеты стра-

дают от неприятного ощущения «*дурноты*». Конкретизируя это ощущение, люди описывают его как «*мутит под ложечкой*» или «*чувствование желудка*» [1], которое постепенно переходит в «*тошноту*». Кроме поездок на сухопутном транспорте эту жалобу (она является ведущей при рассматриваемом состоянии) могут вызывать перелеты на авиатранспорте и плавание на морских судах, а также раскачивание на каруселях или качелях. Именно поэтому развитие у человека в этих условиях резко выраженных вестибуловегетативных проявлений получило название синдрома «*укачивания*» [1, 2].

Часть людей, страдающих этим беспокойством, считают, что у них во время поездки на каком-либо виде транспорта возникает «*головокружение*». С точки зрения клиницистов, такого рода вестибулосенсорная реакция определяется как субъективное ощущение смещения человека и/или окружающей обстановки, т.е. мнимое движение. При поездке

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Лиленко Сергей Васильевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. вестибулярной лаб. ФГБУ СПб НИИ ЛОР, проф. каф. оториноларингологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: lilenko@mail.ru

✉ **Sergei V. Lilenko** – D. Sci. (Med.), Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: lilenko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9858-5219

человека в транспортном средстве перемещение зрительных образов (при разглядывании их из окна, например, автомобиля или поезда) вряд ли можно считать иллюзией движения. В этой ситуации движение становится истинным. Это касается как самого индивидуума, так и предметов внешней среды.

При плохой переносимости поездок на одном из видов транспорта говорят о наличии **«синдрома укачивания»**. Под данным термином понимают конкретные формы этого симптомокомплекса, например, **«морскую/корабельную болезнь»** – при плавании на различных видах водных транспортных средств. Другими вариантами являются **«автомобильная или железнодорожная болезнь»** – при пользовании наземным транспортом, **«воздушная/летная болезнь»** – при полетах на воздушных судах. Среди представителей человечества, совершающих многомесячные полеты в безвоздушное пространство (космонавты, астронавты), по возвращении на Землю в редких случаях отмечаются сходные проявления, сопровождавшиеся сильно выраженными вестибулосоматическими реакциями в положении стоя и особенно при ходьбе. Так, у космонавта Германа Титова после космического полета зарегистрированы ярко выраженные вестибуловегетативные и вестибулосоматические признаки. Такой редкий вариант симптомокомплекса укачивания, возникающий даже у этих чрезвычайно тренированных людей, получил название **«космической болезни»**.

Фактически во всех случаях укачивает пассажиров этих движущихся транспортных средств. Водителя автомобиля никогда не укачивает, а стоит пересесть на место пассажира, как его тоже может укачать. Интересно, что этот факт замечен еще со времен парусного флота. Двух знаменитых адмиралов (Ф. Ушакова и Г. Нельсона) сильно укачивало на шлюпках, однако во время руководства боем на парусных фрегатах это их не беспокоило. Попросту говоря, этим флотводцам, как и нынешним капитанам современных судов, во время несения своих обязанностей *«не до своего желудка»*.

С конца XX столетия отмечены наблюдения **«кинематографической болезни»**, когда укачивание беспокоит людей (чаще – подростков) при просмотре кинофильмов на экране широкого формата или при разглядывании и прослеживании на мониторе компьютера быстро перемещающихся объектов.

Интересным и до сих пор необъяснимым остается тот факт, что ни у кого не описано укачивание во время различных вариантов поездок верхом на лошади. Вместе с тем у некоторых людей явления укачивания возникают при катании на верблюде. Единичными являются случаи появления симптомов укачивания и особенно последующих ощущений *«неустойчивости»* в связи с длительной ходьбой по кочковатой местности.

В настоящее время **«болезнью передвижения»** [3]/**«болезнью движения»** [1]/**«кинетозом»** считают развитие стабильных, резко выраженных (даже при малой силе провоцирующего движения) явлений укачивания во время повторных поездок на нескольких из указанных транспортных средств.

Теории патогенеза укачивания

Остановимся подробнее на этиопатогенезе укачивания у здоровых индивидуумов. Патогенетические звенья развития многочисленных явлений, беспокоящих укачивающихся людей, сложны и остаются не изученными в полной мере до настоящего времени [1, 4]. Согласно одной из первых теорий, ведущая роль в возникновении этого состояния принадлежит отолитовому аппарату [5]. Рецепторные элементы, заложенные в эллиптическом и сферическом мешочках преддверия ушного лабиринта, имеют относительно низкий порог раздражения. Порог раздражения отолитового прибора по данным качания на 4-штанговых

(двубрусковых) качелях, предложенных К.Л. Хилловым в 1933 г., приблизительно равняется $1/100$ гравитационного ускорения, т.е. $0,01g$ ($\sim 10 \text{ см/с}^2$) [2]. Доказано, что рецепторные элементы отолитового аппарата чрезвычайно чувствительны к длительно повторяющимся прямолинейным перемещениям головы человека, в особенности в вертикальной плоскости. Этими данными один из основоположников отечественной отоневрологии Владимир Игнатьевич Воячек подчеркивал специфическую роль отолитового аппарата, «основного, хотя и не единственного рецептора, активно заинтересованного в патогенезе укачивания» [5]. Самым ярким примером такой стимуляции рецепторов, расположенных в преддверии ушного лабиринта, может служить изменение ускорения силы тяжести на корабле во время шторма, особенно при «мертвой зыби» [2, 6]. Поскольку такого рода движения не вызывают значимых купуло-эндолимфатических сдвигов и, следовательно, не приводят к стимуляции ампулярных рецепторов, укачивание при этих условиях возникает в результате внутрилабиринтного (канально-статолитового) рассогласования [1]. Этот патогенетический механизм возникновения укачивания реализуется, например, при совершении движений головой человека в условиях приложения к нему ускорения Coriolis'a, что наблюдается, в частности, в условиях раскачивания на каруселях с вращением в различных плоскостях пространства. В этих фактически экстремальных условиях стимулирования рецепторов неслуховой части ушного лабиринта канально-статолитовое рассогласование достигает наибольшей степени. Интерес к возможности преимущественной стимуляции ампулярных рецепторов, которая бы обусловила возникновение явлений укачивания, проявлен основоположником отолитовой теории. В «опытах комбинированного вращения», впервые примененных В.И. Воячком в 1908 г. [2], установлено, что порогом раздражения для рецепторов полукружных каналов является угловое ускорение, равное $2-3-5 \text{ см/с}^2$. Если бы при морской качке удавалось изолированно наблюдать действие этих угловых слагаемых, то оно по ускорению и периоду соответствовало бы «самому спокойному покачиванию тела на кресле-качалке», вызывающему одно лишь удовольствие, «убаюкивание» [5]. Однако при продолжительном укачивании сказывается влияние кумуляции, когда даже слабые угловые ускорения (особенно при их действии в разных плоскостях пространства) становятся фактором, вызывающим морскую болезнь. Укачивание на море появляется вследствие, как пишет морской врач П.Н. Пыпин (1882, 1888 г.), «беспорядочности изображений, полученных глазом от предметов, которые находятся в беспрерывных и беспорядочных движениях» [2].

Вторым основным механизмом возникновения укачивания является зрительно-вестибулярный конфликт [1]. Одним из вариантов такой категории несинхронной работы вестибулярного и зрительного анализаторов [4] является расхождение между реальным смещением объектов окружающей обстановки и относительно неподвижным положением головы укачивающегося индивидуума. Примерами такого рассогласования могут служить разглядывание человеком быстро движущегося пейзажа из окна скоростного поезда или автомобиля, а также многочасовые игры с быстрым перемещением зрительных образов на дисплее компьютера.

Относительно медленное разворачивание многочисленных признаков нейровегетативного симптомокомплекса укачивания и их достаточно длительное сохранение после устранения провоцирующих факторов говорят в пользу представления о том, что в эти процессы вовлечены нейроморальные механизмы. При этом нейрофизиологические явления, происходящие в мозжечке, вестибулярных ядрах, вегетативном ядре блуждающего нерва, рвотном

центре и других менее изученных структурах центральной нервной системы, многообразны и сложны.

Клинические проявления синдромов укачивания/кинетиоза

В ответ на сильный провоцирующий фактор, например качку в штормящем море, организм моментально включает защитные силы. У человека, попавшего в такую жизненную ситуацию, повышается артериальное давление, учащаются пульс и дыхание. Это направлено на реализацию возможного ухода от такого экстремального воздействия. Однако избежать его продолжающегося влияния иногда (в нашем примере – абсолютно) невозможно.

В таком случае закономерно развивается симптоматика симптомокомплекса укачивания. Человека начинает беспокоить нарастающее ощущение «дурноты». При укачивании главными беспокойствами становятся так называемые «желудочные», по терминологии русского морского врача П.Н. Пыпина (1882, 1888 г. [2]), симптомы. Человек жалуется на то, что его «мутит под ложечкой», «тошнит». При этом отмечаются частые мотательные движения, появляется отрыжка. Из всего многообразия развивающихся вестибуловегетативных признаков наиболее тягостным является рвота (нередко – многократная).

Хотя сосудистая реакция по типу спазма подкожных сосудов и усиления кровотока в мышцах носит при укачивании общий характер, клиническое проявление ее в виде бледности кожных покровов особенно заметно на лице укачивающегося индивидуума. Появляющаяся при этом потливость часто сопровождается чувством «жара». Из объективных симптомов в этот период течения нейровегетативного симптомокомплекса укачивания можно зарегистрировать проявления ослабления (в отличие от первичных защитных реакций) функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а именно: артериальную гипотензию, брадикардию и брадипноэ.

Симптомы укачивания развиваются относительно медленно, но продолжающееся воздействие на организм провоцирующих факторов (например, многодневного путешествия в штормящем море) приводит к так называемому «лавинному феномену».

Повторная рвота, беспокоящая укачивающегося индивидуума в течение нескольких часов или дней, приводит к появлению «нервных» (П.Н. Пыпин, 1882, 1888 г. [2]) признаков, а именно к «вялости» и «подавленности», подчас достигая апатии и депрессии. Начинает беспокоить головная боль, чаще – в лобной области. О тяжелом общем состоянии страдающего укачиванием человека говорит такая меткая фраза: «В начале морской болезни боишься умереть, а при ее развитии желаешь умереть» [6].

При сильно выраженной степени укачивания человек становится неспособным выполнять возложенные на него обязанности (например, нести вахту на морском судне) или даже не может позаботиться о своей или чьей-либо безопасности. Развитие таких явлений особенно опасно у членов экипажа воздушного или морского судна. Пассажиры, испытывающие даже минимальные явления укачивания, чрезвычайно расстроены ухудшением своего самочувствия и не испытывают никакого удовольствия от путешествия или экскурсии.

Время адаптации к небылому и интенсивному стимулу (например, при длительной качке во время шторма) носит значительные межиндивидуальные различия, составляя в среднем 2–3 дня. Вестибуловегетативные симптомы при этом обычно исчезают на 4-й день.

Даже после того, как укачавшийся индивидуум покинул транспортное средство (например, высадился на берег после путешествия по морю), он может испытывать временное (в течение нескольких часов, реже – дней) нарушение равновесия в виде неустойчивости. Это выражается в жа-

лобах на ощущение «покачивания тела» в вертикальном положении, чувство неустойчивости при ходьбе («шатаящаяся походка»), ощущение «плавания» внутри головы. Такое состояние после укачивания, описываемое как **синдром высадки** [7], т.е. появления вестибулосоматических реакций на фоне еще не прошедших субъективных симптомов укачивания (вестибуловегетативных реакций), может объясняться нарушениями на уровне центральных вестибулярных путей или относительной декомпенсацией функционирования вестибулярного аппарата.

Важно иметь в виду, что укачивание может беспокоить отолитически и неврологически здорового человека. Сложность проблемы заключается в том, что явления укачивания могут возникать и у человека, испытывающего (устойчиво или нерегулярно) ощущения «кружения» и/или «неустойчивости», а также особенно отмечающего отклонения тела в положении стоя и при ходьбе, которые наблюдают окружающие пациента люди, без какой-либо предшествующей поездки на транспорте. В этой ситуации важно правильно оценить взаимовлияние вестибуловегетативных и вестибулосоматических реакций. Клиническая практика демонстрирует важную особенность. У пациентов, страдающих некоторыми формами вестибулярной дисфункции, при большой силе провоцирующего стимула отсутствуют явления укачивания, в то время как у подавляющего большинства здоровых лиц они закономерно развиваются. Это позволяет заподозрить отсутствие функционирования структур, которые отвечают за инициацию как защитных вестибуловегетативных признаков, так и патологических симптомов, характерных для синдрома укачивания. Такого рода наблюдения отмечены у пациентов, страдающих кохлеовестибулярными проявлениями ототоксикоза, обусловленного в первую очередь аминогликозидными антибиотиками при их парентеральном применении. При этом варианте вестибулярной дисфункции, которая для многих пациентов становится хронической, дегенеративным изменениям подвергаются рецепторы неслуховой части обоих ушных лабиринтов. Следовательно, во время передвижения этих пациентов в трехмерном пространстве афферентация от ушных лабиринтов обусловлена только искаженными и неполноценными импульсами в центры как от макулярных рецепторов отолитового аппарата, так и от ампулярных рецепторов полукружных каналов. В это же самое время (при хорошем функционировании зрительного анализатора) от рецепторов сетчатки поступает синхронная и правильная информация, подтверждающая наличие как перемещения самого пациента, так и смещения предметов окружающей обстановки, постоянно происходящих при поездке в транспортном средстве. Такого рода зрительно-вестибулярное рассогласование лежит в основе развития укачивания у людей, которые перенесли интоксикацию аминогликозидами. В данном случае рассмотрено взаимодействие 2 важных систем организма (вестибулярной и зрительной), которые участвуют в реализации сохранения равновесия и развития симптомокомплекса укачивания.

Вестибулосенсорные реакции

Первым моментом обследования пациента, имеющего проблемы с сохранением равновесия, должен стать качественный анализ вестибулосенсорных реакций.

Отвечая на вопрос врача: «Что, как Вам кажется, происходит, когда у Вас кружится голова?», пациент может предъявить одну или (что, безусловно, хуже) несколько из следующих жалоб:

1. Вращение («перед глазами или внутри головы все вращается как карусель/барaban стиральной машины/винт вертолета/вихрь»; «все, что вижу, быстро устремляется вправо/влево»).
2. Линейное смещение визуального окружения («подпрыгивает вверх-вниз»; «наклоняется направо/налево»;

- «раскачивается из стороны в сторону»; «запаздывает при поворотах головы направо/налево»).
3. Покачивание («плавает внутри головы»).
 4. Проваливание («из-под ног уходит земля»; «лечу вниз вместе с кроватью»).
 5. Неустойчивость в положении стоя («покачивает, как на волнах»; «что-то толкает вперед-назад»).
 6. Падение («упаду, если не подержусь за что-нибудь или меня не подхватит кто-то»).
 7. Неуверенная походка («хожу, как пьяный»; «клонит в сторону»; «иду, как по мягкому ковру»).

Три последних варианта вестибулосенсорных реакций при большой выраженности патологии вестибулярной системы могут перерасти в реальные вестибулосоматические реакции. При этом люди, окружающие пациента, видят, что он испытывает серьезные затруднения при сохранении равновесия в положении стоя и во время ходьбы (пациента раскачивает из стороны в сторону вплоть до падения).

Как видно из приведенных жалоб, пациента беспокоит не только ощущение «вращения/вертячки», что, по существу, и является *головокружением*. Нередко обследуемый называет головокружением и другие вестибулосенсорные реакции. Именно поэтому пациента следует попросить описать то, что его беспокоит, когда у него «кружится голова».

Необходимо подтвердить эти слова просьбой к обследуемому: «Покажите рукой, что происходит с Вами или объектами окружающей обстановки, когда у Вас кружится голова?». При этом всякий психически здоровый пациент способен показать направление иллюзии движения и, что нередко еще важнее, скорость кажущегося смещения его самого пациента и/или его визуального окружения. Этот проверочный прием, а также ненавязывание пациенту его ощущений (их врачу никогда не следует озвучивать самому) позволяют исключить значимый психогенный компонент, коррекция которого выходит за рамки компетенции обязательного (в диагностике и лечении дисфункции и патологии вестибулярной системы) квартета специалистов (оториноларинголога, невролога, интерниста и офтальмолога).

Ощущения пространственного дисбаланса, испытываемые пациентами, можно классифицировать по двум основным критериям. Во-первых, по характеру это может «*головокружение*» или «*неустойчивость*» [8]. Во-вторых, по продолжительности и темпу развития эти две вестибулосенсорные реакции можно разделить так, как приведено на рис. 1.

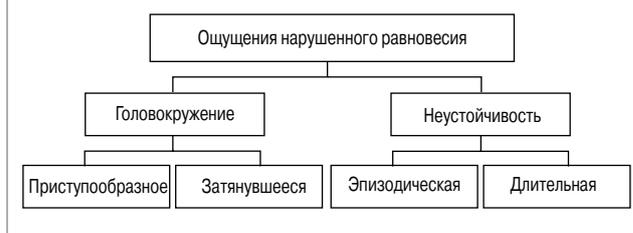
Этиопатогенез расстройств равновесия

Начнем рассмотрение вестибулосенсорных реакций с ощущения «*кружения*». Такого рода вестибулосенсорная реакция часто бывает приступообразной, однако нередко она может иметь затянувшееся течение.

В ситуациях, когда **каждый приступ «головокружения» длится несколько секунд**, патогенез таких вариантов вестибулярной дисфункции чаще всего связан с явлениями раздражения или угнетения функционирования, как правило, одного вестибулярного аппарата. Кроме того, в основе таких кратковременных вестибулярных атак может лежать нарушение связей рецепторов неслуховой части ушного лабиринта с центральными отделами вестибулярной системы при значимом изменении ее кровоснабжения. В качестве примеров реализации таких патогенетических механизмов можно привести следующие заболевания.

Эпизоды механической стимуляции участка поврежденной стенки костного лабиринта в области ее эрозии [9] закономерно приводят к типичной жалобе пациента на возникновение *головокружения* при надавливании на козелок. Одним из вариантов возникающей фистулы лабиринта является холестеатоматозный процесс в полостях среднего уха, в первую очередь в области входа в пещеру сосцевидной части височной кости. У пациента с хроническим гнойным

Рис. 1. Классификация вестибулосенсорных реакций по характеру, периодичности и длительности.



средним отитом, осложнившимся **ограниченным лабиринтитом**, туалет уха сопровождается секундными жалобами на «*головокружение*». Сила этого ощущения зависит как от величины участка эрозии стенки костного лабиринта, так и от степени сохранности ампулярных рецепторных элементов. Следует отметить, что объективным подтверждением этого заболевания является обнаружение при фиксации взора и/или в условиях ее устранения (с применением очков Frenzel, электронистагмографа или видеонистагмографа) патогномичного прессиорно-аспирационного нистагма, а также интраоперационная визуализация фистулы в области выступа латерального полукружного канала.

Другой пример также связан с невоспалительной патологией ушного лабиринта, частные варианты которой называют как **купулолитиаз** [10]/**каналолитиаз** [11], закономерным проявлением которого является доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение. Предполагаемым источником образования детрита, способного свободно флотировать в эндолимфатическом пространстве, являются отолиты, которые в норме составляют единую отолитовую мембрану, прикрывающую пятно утрикулуса [9]. Раздражение функционирующих рецепторов в ампуле заднего полукружного канала депозитами, состоящими из дегенерировавших участков отолитовой мембраны, вызывает приступы *головокружения*, возникающего каждый раз после придания определенного положения головы лежа и сидя. Важно подчеркнуть, что объективным подтверждением этого заболевания является обнаружение (с очками Frenzel или при видеонистагмографии) позиционного нистагма периферического типа, а не, казалось бы, даже самая типичная жалоба пациента на позиционное *головокружение*.

При обоих этих патологических состояниях, которые, кстати, в частности в случае перилимфатической фистулы, могут иметь в основе перенесенную травму головы, возникают купуло-эндолимфатические сдвиги, которые являются пусковым механизмом секундных периодов *головокружения*.

Если **периоды головокружения** продолжаются **от десятков минут до нескольких часов**, то предположительным механизмом их развития являются метаболические расстройства функционирования вестибулярного аппарата. Нарушения ионного, в основном калий-натриевого, равновесия между эндолимфой и перилимфой вызывают изменения величины потенциала действия вестибулярного нерва [9]. При патологических изменениях в пределах эндолимфатического пространства, т.е. в непосредственной близости от ампулярных и макулярных рецепторов, по типу эндолимфатического гидростаза [12, 13] организму требуется больше времени для достижения компенсации вестибулярной дисфункции, чем в случае заболеваний, представленных ранее.

Наиболее ярким примером нарушения гидродинамики и химизма жидкостей внутреннего уха является проникновение богатой ионами калия эндолимфы в перилимфатическое пространство в результате разрыва стенок перепончатого лабиринта при остром приступе **болезни Меньера**.

Метаболические нарушения при такой патологии лабиринтной капсулы, как **отосклероз**, также могут вызывать приступы головокружения длительностью до нескольких часов.

Головокружение такого же характера, беспокоящее пациентов в первые сутки после перенесенных saniрующих и слухоулучшающих операций, объясняется, несомненно, нарушением функционирования вестибулярных рецепторов. В результате выраженного обнажения лабиринтной стенки при радикальной операции на среднем ухе изменяется метаболизм перилимфы, в особенности при патологическом состоянии послеоперационной полости. После попадания крови в перилимфатическое пространство (в ходе операции на стремени при отосклерозе или адгезивном среднем отите) возникает раздражение вестибулярных рецепторов. При этом возникающая **послеоперационная вестибулопатия** протекает, как правило, с обратимыми признаками раздражения ушного лабиринта в целом, что более вероятно может возникнуть после стапедэктомии, нежели после щадящей поршнево-стапедопластики.

Более серьезными в плане прогноза, безусловно, считаются случаи, когда пациенты жалуются на сильно выраженное и **длительное головокружение**. Чаще всего это чувство возникает остро и продолжает беспокоить человека в течение **нескольких недель**. Как правило, такой вариант вестибулосенсорной реакции связан с деструктивными изменениями на уровне вестибулярных рецепторов. Кроме того, это может быть обусловлено стойкими нарушениями связей вестибулярного аппарата с центральными отделами вестибулярной системы. Основными этиологическими моментами при этом являются влияния воспалительного, сосудистого или травматического генеза на различные отделы вестибулярного анализатора.

Такой фактор, как бактериальная или вирусная инфекция среднего уха при его **остром воспалении** или **обострении хронического гнойного среднего отита**, безусловно, способен вызвать непосредственное токсическое воздействие на сенсорный эпителий внутреннего уха. При развитии **острого тимпаногенного лабиринтита**, в особенности нелеченного, обязательно возникают нейродистрофические изменения, приводящие к гибели рецепторных элементов как органа слуха, так и вестибулярного аппарата.

Примером инфекционно-токсического воздействия на вестибулярные нейроны 1-го порядка служит **вестибулярный нейронит** [14, 15]. Одним из клинических вариантов течения этого заболевания является форма, когда на фоне полностью сохранного слуха и при отсутствии неврологической симптоматики развивается острый приступ сильнейшего **головокружения**. Указанием на возможный механизм инфекционно-токсического влияния на ганглии преддверия и/или волокна вестибулярного нерва являются сведения пациента о перенесенной за несколько дней до возникновения вестибулярной атаки воспалительной патологии, сопровождавшейся значимой длительной лихорадкой. Эта может быть эпизод ринофарингеальной (синусит, острая респираторная вирусная инфекция, ангина), или одонтогенной инфекции (периодонтит), или гастроинтестинальной (пищевое отравление), или вирусного заболевания (грипп, герпес).

Следует подчеркнуть, что деструктивные изменения на уровне рецепторных элементов внутреннего уха, в частности неслуховой его части, также могут возникать после отохирургических вмешательств. Это приводит к развитию у пациентов вестибулярной дисфункции по типу **послеоперационной лабиринтопатии**, при которой одной из главных жалоб является длительное, медленно проходящее ощущение «**кружения**».

Переходим к разбору жалоб пациентов на **ощущение «неустойчивости»**. Самым легким вариантом является появление этого чувства в виде **секундных приступов**. Ме-

ханизм возникновения такого рода вестибулосенсорной реакции связан с рассогласованностью функционирования основных трех систем организма человека, участвующих в сохранении равновесия. Отсутствие синхронной афферентации в центры от рецепторов вестибулярной, зрительной и проприоцептивной систем обуславливает эту жалобу пациентов. Большое значение при этом имеет возникающее по разным причинам снижение мозгового кровотока.

Кратковременность (до 1 мин) эпизодов «**неустойчивости**» может быть обусловлена транзиторными нарушениями кровообращения в субмиллиметрических разветвлениях внутренней слуховой артерии. Таков возможный механизм возникновения доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения как главного субъективного симптома **отолитиаза сосудистой природы**, связанного с преходящим нарушением кровотока по передней преддверной артерии.

Важно помнить о том, что слабо выраженные секундные ощущения «**неустойчивости**» могут испытывать пациенты на начальных стадиях опухолей мосто-мозжечково-скалистого пространства. Неопластический рост при самой частой онкогенной патологии этой локализации, а именно **вестибулярной шванноме**, обусловлен первичным поражением клеток шванновской оболочки вестибулярного нерва. В связи с этими представлениями может быть объяснено появление ощущения «**неустойчивости**», которое обусловлено сдавлением веточек саккулярной или утрикулярной порции вестибулярного нерва постепенно разрастающейся опухолью.

В случаях, когда **эпизоды ощущений «неустойчивости»** беспокоят пациентов в течение **нескольких часов или дней**, механизм реализации этих вариантов вестибулярной дисфункции может быть двояким. С одной стороны, это обусловлено нарушениями, происходящими на уровне центральных вестибулярных путей, с другой – относительной декомпенсацией функционирования вестибулярного аппарата.

Примером декомпенсации вестибулярной функции служит периферическая патология, несомненно, искажающая нормальное функционирование сенсорного эпителия неслуховой части ушного лабиринта. Такого рода жалобы предъявляют пациенты с фистулой лабиринта. Ее образование может быть связано с повышением внутрилабиринтного давления (например, при баротравме уха, чиханье, сморкание, ударе ладонью по ушной раковине и пр.). Это приводит к возникновению **перилимфатической фистулы** в виде нарушения целостности лабиринтных окон, чаще всего окна улитки. Вторым механизмом возникновения фистулы лабиринта является хронический холестеатоматозный процесс, развивающийся в воздухоносных полостях среднего уха. Такого рода гнойный процесс при хроническом гнойном среднем отите нередко приводит к развитию **ограниченного лабиринтита**. Вариант течения фистул лабиринта (воспалительного или посттравматического происхождения) с продолжительными периодами (часы–дни) неустойчивости служит указанием на большую степень вестибулярной дисфункции, чем при жалобах больных на эпизоды ощущения «**кружения**» в виде секундных эпизодов.

Еще одним из моментов, когда человек может жаловаться на временное (в течение нескольких часов) нарушение равновесия в виде неустойчивости, является указание на это пассажира транспортного средства, испытавшего явления укачивания во время поездки. Этот вариант остро возникшей или рецидивирующей вестибулярной дисфункции как иллюзии движения, так и видимых окружающими отклонений тела в положении стоя и при ходьбе по ровной стабильной поверхности укачавшийся человек может испытывать после того, как он покинул транспортное средство. Такая **острая вестибулопатия**, носящее название **синдрома**

высадки, может быть объяснена зрительно-вестибулярным рассогласованием, по-видимому, связанным с нарушениями на уровне центральных вестибулярных путей.

Клинический интерес представляет потенциальная вестибулотоксичность некоторых медикаментов. Такого рода воздействием на человеческий организм обладают некоторые группы лекарственных средств. К ним относятся транквилизаторы, нейролептики, противосудорожные препараты, антидепрессанты, анальгетики и анестетики. Как правило, явления **вестибулопатии токсического генеза** наступают при передозировке указанных групп препаратов, что часто может быть результатом самолечения. Эти медикаменты даже в терапевтических дозах [16] способны у некоторых людей нарушить нервные связи в центральных отделах вестибулярной системы, что приводит к затянувшимся явлениям вестибулярной дисфункции с жалобами на ощущение «неустойчивости».

Аналогично с возникновением продолжительного *головокружения* механизм развития **длительного ощущения «неустойчивости»**, беспокоящей пациента в течение **нескольких недель или месяцев**, также связан в основном с дегенеративными нарушениями как на уровне вестибулярного аппарата, так и в случае патологии центральных вестибулярных путей.

Вестибулотоксический, нередко необратимый эффект действия аминогликозидных антибиотиков, «петлевых» диуретиков, цитостатиков [17] обусловлен их способностью вызывать дегенерацию волосковых клеток неслюшной части ушного лабиринта. Проникая через гематоэнцефалический барьер и попадая в перилимфу, эти медикаменты (при их парентеральном применении) поражают сенсорный эпителий, сосредоточенный не только в скоплениях вестибулярного аппарата, но и в волосковых клетках органа Corti [9]. В связи с этим терапия медикаментами этих фармакологических классов, особенно длительная и в высоких дозировках, вызывает как стабильные ощущения неустойчивости и расстройства равновесия, так и тягостные слуховые расстройства (тугоухость и ушной шум). Отсутствие афферентации от пораженных рецепторов вестибулярного аппарата вызывает появление рассогласованности в работе зрительной и вестибулярной системы, что проявляется не только неустойчивостью при ходьбе, но и чувством осциллопии. Таков механизм **двусторонней вестибулопатии** или **лабиринтопатии токсического генеза** в результате применения этих по сути облигатных ототоксиков.

При продолжающемся росте опухолей, локализующихся в области внутреннего слухового прохода и постепенно распространяющихся к структурам ствола головного мозга, реализуются различные патогенетические моменты возникновения длительных ощущений «неустойчивости». Так, при **вестибулярной шванноме** происходит в первую очередь повреждение миелиновой оболочки веточек вестибулярной порции VIII черепного нерва. При сдавливании (за счет разрастания опухоли) лабиринтной артерии нарушается кровоснабжение рецепторов внутреннего уха, в частности вестибулярного аппарата. Это закономерно приводит к усугублению вестибулярных нарушений, которые, следовательно, могут быть обусловлены ослаблением афферентации от рецепторов в силу как патологии на уровне ушного лабиринта, так и ретролабиринтного поражения веточек вестибулярного нерва [18]. Усугубление нарушений функционирования проводящих путей вестибулярного анализатора при разрастании опухоли во внутреннем слуховом проходе наступает также от компрессии вестибулярного нерва. Эти явления особенно выражены при вовлечении в патологический процесс структур мозгового ствола или при опухолях этой локализации.

Таков же результат токсического эффекта на комплекс вестибулярных ядер при длительно существующем, в осо-

Таблица 1. Вестибулярный паспорт при укачивании и вестибулярной дисфункции

Правая сторона		Левая сторона
	Субъективные ощущения	
	Нарушение произвольных саккад	
	Нарушение следящих движений глаз	
/	Спонтанный нистагм*	/
	Коррекционные саккады в тесте Halmagyi – Curthoys	
	Нарушение подавления вестибуло-окулярного рефлекса	
	Индукцированный покачиваниями головы нистагм**	
	Нистагм положения**	
	Прессорно-аспирационный нистагм**	
/	Дисдиадохкинез***	/
/	Промаживание в указательной пробе Bárány***	/
/	Падение в позе Romberg на поролоновом мате***	/
	Поворот в тесте Unterberger	
/	Отклонение при ходьбе по прямой***	/
/	Нарушение фланговой походки***	/

*На свету/с очками Frenzel; **с очками Frenzel; ***глаза открыты на свету/глаза закрыты.

бенности двустороннем, хроническом гнойном процессе в среднем ухе. Это наблюдается при **отогенном арахноидите**, возникающем в результате хронического гнойного среднего отита, нередко развивающегося у пациентов, которые многократно прооперированы по поводу этого заболевания. Клинически это заболевание протекает по типу **хронического кохлеовестибулярного синдрома**.

Завершая краткий обзор основных патогенетических моментов возникновения и развития вестибулярной дисфункции различного происхождения [19], необходимо еще раз подчеркнуть важность анализа основных жалоб пациента на ощущения «*кружения*» и/или «*неустойчивости*». Таким образом, мы приходим к выводу, что при постановке предварительного диагноза ведущую роль играет сбор анамнеза заболевания с обязательным получением ответов на вопросы «*Что?*», «*Когда?*» и «*Как?*» в отношении вестибулосенсорных реакций.

Место вестибулометрии в решении проблем укачивания и расстройств равновесия

Остановимся кратко на роли инструментальных способов оценки вестибулярной функции. Именно сопоставление результатов всего комплекса методик (от простых к сложным) оценки вестибулярной функции при патологии позволяет ответить на главный вопрос дифференциальной диагностики нарушений равновесия, а именно: «*Где?*», т.е. на каком уровне произошло нарушение функционирования вестибулярной системы.

Современная диагностика вестибулярной дисфункции включает комплекс методик, позволяющих оценить вестибулосоматические реакции с объективной регистрацией патологических глазодвигательных и поструральных ответов в различных вестибулярных тестах.

При тестировании вестибулярной функции в рамках отоневрологического осмотра [20] с выполнением приемов, предложенных в «Вестибулярном паспорте» (табл. 1), применяют **очки Frenzel** (рис. 2) и **поролоновый мат** (рис. 3).

Аппаратная вестибулометрия предполагает использование оптокинетического стимулятора, калориметра и балансной платформы. Триада компьютеризированных методик, в частности электроокулография (рис. 4), ви-

Рис. 2. Двояковыпуклые линзы (+15D) в очках Frenzel в тесте на наличие спонтанного нистагма при взоре прямо.



Рис. 3. Методика оценки пострурального баланса в модифицированном (на поролоновом мате) тесте Romberg (закрытые глаза).



Рис. 4. Компьютерная электроокулография в тестах зрения.



Рис. 5. Видеонистагмография в оптокинетическом тесте.



Рис. 6. Компьютерная динамическая постурография в тесте взаимодействия сенсорных систем.



деоокулография (рис. 5) и динамическая постурография (рис. 6), в различных вестибулярных тестах существенно расширяет возможности постановки топического диагноза вестибулярной дисфункции и оценки степени кинетоза.

Представленные сведения о клинической диагностике расстройств равновесия и укачивания отражают базисные представления вестибулологии с указанием на необходимость применения современных инструментальных способов вестибулометрии. При этом возможно решение ряда важных клинических задач, а именно:

- 1) исключение центральных вестибулярных расстройств;
- 2) подтверждение периферического уровня поражения вестибулярной системы с объективной оценкой степени декомпенсации вестибулярной функции;

- 3) анализ исходных вестибуловегетативных связей и канально-статолитового рассогласования перед отолитическим вмешательством;
- 4) оценка выраженности зрительно-вестибулярного рассогласования с целью профотбора.

Объективные данные, полученные при применении комплекса вестибулярных тестов с использованием электроокулографии, видеоокулографии и динамической постурографии, дополняют результаты аудиологического тестирования и нейровизуализации и подчас имеют решающее значение в постановке окончательного клинического диагноза в отоневрологической практике.

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

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

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

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

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

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

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. Бенсон А.Дж. Двигательная болезнь (укачивание). Головокружение. Пер. с англ. Б.Н. Безденежных. М.: Медицина, 1987; с. 384-420 [Benson AJ. Dvigatelnaia bolezn (ukachivaniie). Golovokruzheniie. Per. s angl. BN Bezdenezhnykh. Moscow: Meditsina, 1987; p. 384-420 (in Russian)].
2. Вожжова А.И., Окунев Р.А. Укачивание и борьба с ним. Л.: Медицина, 1964 [Vozhzhova AI, Okunev RA. Ukachivaniie i borba s nim. Leningrad: Meditsina, 1964 (in Russian)].
3. Хиллов К.Л. Функция органа равновесия и болезнь передвижения. Л.: Медицина, 1969 [Khilov KL. Funktsiia organa ravnovesiia i bolezn peredvizheniia. Leningrad: Meditsina, 1969 (in Russian)].
4. Командантов Г.Л., Копанев В.И. Современные взгляды на генез укачивания. *Вестник оториноларингологии*. 1963;1:18-23 [Kommendantov GL, Kopanev VI. Modern views on the genesis of motion sickness. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 1963;1:18-23 (in Russian)].
5. Воячек В.И. О происхождении морской болезни. Военная оториноларингология. 3-е изд. М.: Медгиз, 1946; с. 121-33 [Voyachek VI. O proiskhozhdenii morskoi bolezn. Voieniiaia otorinolaringologiya. 3-e izd. Moscow: Medgiz, 1946; p. 121-33 (in Russian)].
6. Циммерман Г.С. Дисфункции вестибулярной системы, возникающие при пользовании транспортом (морская, воздушная, автомобильная, железнодорожная, летная болезни). Клиническая отоневрология. М.: Медгиз, 1952; с. 279-87 [Zimmerman GS. Disfunktsii vestibuliarnoi sistemy, vznikaiushchie pri polzovanii transportom (morskai, vozduشناia, avtomobilnaia, zheleznodorozhnaia, letnaia bolezn). *Klinicheskaia otonevrologiia*. Moscow: Medgiz, 1952; p. 279-87 (in Russian)].
7. Дворянчиков В.В., Голованов А.Е., Сыроежкин Ф.А. Влияние ненагруженных вестибулярных тренировок на изменение чувствительности отдельных участков периферического отдела вестибулярного анализатора у лиц, склонных к укачиванию. *Российская оториноларингология*. 2022;21(2):24-8 [Dvoryanchikov VV, Golovanov AE, Syroezhkin FA. Effect of nonexercise vestibular training on changes in sensitivity of certain areas of peripheral part of vestibular analyzer of persons prone to motion sickness. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2022;21(2):24-8 (in Russian)].
8. Янов Ю.К., Лиленко С.В., Крюков А.И., и др. Особенности сбора жалоб и анамнеза у пациентов с головокружением. Оториноларингология: национальное руководство. Краткое издание 2-е изд., перераб. и доп. М.: GEOTAP-Медиа, 2024; с. 145-60 [Yanov YuK, Lilenko SV, Kryukov AI, et al. Osobennosti sbora zhalob i anamneza u patsientov s glavokruzheniem. *Otorinolaringologiya: natsionalnoie rukovodstvo. Kratkoie izdanie 2-e izd., pererab. i dop.* Moscow: GEOTAR-Media, 2024; p. 145-60 (in Russian)].
9. Gacek RR, Booth JB. Pathology of the vestibular system. *Scott-Brown's Otolaryngology*. 6-ed. Vol. 3: Otolology. Butterworth-Heinemann International Editions. 1997;3(5):37.
10. Дикс М.Р., Худа Дж.Д., Спенсер Х.М. Позиционное головокружение. Головокружение. Пер. с англ. Б.Н. Безденежных. М.: Медицина, 1987; с. 160-73 [Dix MR, Khuda JD, Spencer HM. Pozitsionnoie glavokruzheniie. *Golovokruzheniie. Per. s angl. BN Bezdenezhnykh*. Moscow: Meditsina, 1987; p. 160-73 (in Russian)].
11. Brandt T, Steddin S. Current view of the mechanism of benign paroxysmal positioning vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis? *J Vestib Res*. 1993;3:373-82.
12. Schuknecht HF, Gulya AJ. Endolymphatic hydrops. An overview and classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1983;106:1-20.
13. Кунельская Н.Л., Крюков А.И., Байбакова Е.В., и др. Гидропс лабиринта и его диагностика. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):83-7 [Kunelskaya NL, Kryukov AI, Baibakova EV, et al. Labyrinth hydrops and its diagnosis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(5):83-7 (in Russian)].
14. Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*. 2009;29(5):509-19.
15. Манаенкова Е.А., Кунельская Н.Л. Особенности нарушения вестибулярной функции у пациентов с вестибулярным нейронитом. *Российская оториноларингология*. 2023;22(3):51-5 [Manaenkova EA, Kunel'skaya NL. Features of vestibular dysfunction in patients with vestibular neuritis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(3):51-5 (in Russian)].
16. Wright A, Forge A, Kotecha V. Ototoxicity. *Scott-Brown's Otolaryngology*. (Gen. Ed. AG Kerr). Ed. 6. Vol. 3: Otolology. (Ed. JB Booth). Oxford: Butterworth-Heinemann International Editions. 1997;3:36.
17. Павлушина Е.М., Морозова С.В. Диагностика и лечение ототоксических кохлеовестибулярных расстройств. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(9):670-2 [Pavlushina IM, Morozov SV. Diagnosis and treatment of ototoxic cochleovestibular disorders. *Russian Medical Journal*. 2014;22(9):670-2 (in Russian)].
18. Busis SN. A guide to neuro-otological diagnosis for the practicing otolaryngologist. *Acta Otolaryng (Stockh)*. 1966;209:65.
19. Mahoney CF, Luxon LM. Causes of balance disorders. *Scott-Brown's Otolaryngology*. 6-ed. (Gen. Ed. A.G. Kerr). Vol.2: Adult audiology. (Ed. D. Stephens). Butterworth-Heinemann International Editions. 1997;2:58.
20. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I: Этиопатогенез и диагностика. СПб.: РИА-МИА, 2005 [Lilenko SV, Yanov Yu K, Sitnikov VP, et al. Rasstroistva ravnovesiia. Chast' I: Etiopatogenez i diagnostika. Saint Petersburg: RIA-MIA, 2005 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Нейтрофильные внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза хронического риносинусита без полипов

В.М. Свистушкин¹, Г.Н. Никифорова¹, Б.В. Пинегин², Н.В. Воробьева³, А.С. Деханов^{✉1}, Ю.А. Дагиль^{2,4}, А.Р. Миронова¹

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

²ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

⁴ООО «НПО Петровакс Фарм», Подольск, Россия

Аннотация

Актуальность. Хронический синусит (ХРС) встречается в Российской Федерации у 16,4±10,89% населения и оказывает большое влияние на качество жизни пациентов. Воспалительный процесс, лежащий в основе данной патологии, часто устойчив к консервативному лечению и становится причиной хирургического вмешательства. Изучение роли нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) как важной части иммунного ответа, а также возможностей препаратов, способных влиять на процессы НЕТоза (от англ. NET – neutrophil extracellular traps) – программы образования НВЛ, является значимым и актуальным направлением современных исследовательских работ.

Цель. Изучить роль НВЛ в патогенезе ХРС без полипов, оценить влияние азоксимера бромида на метаболизм НВЛ у пациентов с ХРС.

Материалы и методы. В исследование включены 82 пациента с диагнозом ХРС (средний возраст – 37±12 лет) и 40 здоровых добровольцев (средний возраст – 34±10 лет). Больным с ХРС проведено лечение – хирургическое вмешательство и курс азоксимера бромида, тяжесть заболевания у пациентов исходно не отличалась. У всех участников исследования выполнен анализ назальных смывов и венозной крови с определением суррогатных маркеров НВЛ – комплексов миелопероксидазы с ДНК и детекцией двуспиральной ДНК (набор Quant Pico Green dsDNA). У пациентов, которые получали азоксимера бромид, материал брали дважды – до начала курса лечения и через 10 дней после него.

Результаты. У больных с ХРС количество НВЛ в назальных смывах и венозной крови выше по сравнению с контрольной группой – КГ ($p<0,05$). Применение азоксимера бромида при ХРС вне обострения снижает активность процессов НЕТоза при интраназальном применении препарата не только локально (снижение НВЛ в назальных смывах); $p<0,05$, но и системно (снижение НВЛ в венозной крови); $p<0,05$.

Заключение. Повышение количества НВЛ в назальных смывах и венозной крови у пациентов с ХРС вне обострения по сравнению с КГ может говорить о вероятной патологической роли процессов НЕТоза, а повышение количества НВЛ в крови у пациентов с ХРС вне обострения по сравнению с КГ – о системном влиянии локального воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух.

Ключевые слова: нейтрофильные внеклеточные ловушки, хронический риносинусит, патогенез риносинусита без полипов, НЕТоз, азоксимера бромид

Для цитирования: Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пинегин Б.В., Воробьева Н.В., Деханов А.С., Дагиль Ю.А., Миронова А.Р. Нейтрофильные внеклеточные ловушки как важная часть патогенеза хронического риносинусита без полипов. Consilium Medicum. 2024;26(9):587–593. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202834

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Хронический риносинусит (ХРС) – заболевание, в основе которого лежат стойкие воспалительные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух,

формирующиеся обычно на фоне патологического процесса продолжительностью 12 нед и более. Для ХРС характерно сохранение 2 жалоб и более (заложенности носа, отделяемого из носа, локализованных головных болей, снижения

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] **Деханов Артем Сергеевич** – аспирант каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dehanovartem@rambler.ru

Свистушкин Валерий Михайлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Никифорова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Пинегин Борис Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. отд. клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»»

Воробьева Нина Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. каф. иммунологии биологического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова»

Дагиль Юлия Алексеевна – канд. биол. наук, рук. отд. клинической иммунологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»», рук. группы биохимических методов исследования ООО «НПО Петровакс Фарм»

Миронова Анна Руслановна – ординатор каф. болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

[✉] **Artem S. Dekhanov** – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: dehanovartem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0549-898X

Valery M. Svistushkin – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0001-7414-1293

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

Boris V. Pinegin – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center – Institute of Immunology. ORCID: 0000-0002-8329-212X

Nina V. Vorobjeva – Cand. Sci. (Med.), Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0001-5233-9338

Yulia A. Dagil – Cand. Sci. (Biol.), National Research Center – Institute of Immunology, NPO Petrovax Pharm, LLC.

ORCID: 0000-0001-9320-0789

Anna R. Mironova – Medical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: 0000-0003-3877-0935

Neutrophil extracellular traps as an important part of the pathogenesis of chronic rhinosinusitis without polyps

Valery M. Svistushkin¹, Galina N. Nikiforova¹, Boris V. Pinegin², Nina V. Vorobjeva³, Artem S. Dekhanov^{✉1}, Yulia A. Dagil^{2,4}, Anna R. Mironova¹

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

²National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁴NPO Petrovax Pharm, LLC, Podolsk, Russia

Abstract

Background. Chronic sinusitis occurs in the Russian Federation in 16.4±10.89% of the population and has a great impact on the quality of life of patients. The inflammatory process underlying this pathology is often resistant to conservative treatment and causes surgical intervention. The study of the role of neutrophil extracellular traps as an important part of the immune response, as well as the capabilities of drugs capable of influencing the processes of netosis, is an important and relevant area of modern research.

Aim. Studying the role of NETs in the pathogenesis of CRS without polyps, assessing the effect of azoximer bromide on the metabolism of NETs in patients with CRS.

Materials and methods. The study included 82 patients diagnosed with chronic rhinosinusitis (average age 37±12 years), and 40 healthy volunteers (average age 34±10 years). Patients with CRS were treated with surgery and a course of azoximer bromide, the severity of the disease did not differ in patients. Nasal secretions and venous blood were analyzed in all study participants with the determination of surrogate markers of neutrophil extracellular traps – myeloperoxidase complexes with DNA and the detection of double-stranded DNA (Quant Pico Green dsDNA kit). In patients who received azoximer bromide, the material was taken twice – before the start of treatment and 10 days after the course of treatment.

Results. In patients with CRS, the amount of NETs in nasal secretions and venous blood is higher compared to the control group ($p<0.05$). The use of azoximer bromide in CRS outside of exacerbation reduces the activity of NETosis processes with intranasal use of the drug not only in the area of inflammation (reduction of NET in nasal secretions); $p<0.05$, but also at the general level (decrease NETs in venous blood); $p<0.05$.

Conclusion. An increase in the amount of NETs in nasal flushes and venous blood in patients with CRS without exacerbation compared with the control group may indicate a likely pathological role of NETosis processes, and an increase in the amount of NETs in the blood of patients with CRS without exacerbation compared with the control group indicates the systemic effect of a local inflammatory process in the mucous membrane of the nasal cavity and paranasal sinuses.

Keywords: neutrophil extracellular traps, chronic rhinosinusitis, pathogenesis of rhinosinusitis without polyps, netosis, azoximer bromide

For citation: Svistushkin VM, Nikiforova GN, Pinegin BV, Vorobjeva NV, Dekhanov AS, Dagil YuA, Mironova AR. Neutrophil extracellular traps as an important part of the pathogenesis of chronic rhinosinusitis without polyps. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):587–593. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202834

обоняния) при наличии характерных изменений, диагностированных при эндоскопическом или рентгенологическом исследовании, в том числе при компьютерной томографии [1, 2]. Средняя распространенность ХРС в мире по данным исследователей составляет 11,61±5,47% среди взрослого населения, в Российской Федерации – около 16,4±10,89% [3]. Отличия между эпидемиологическими данными связаны с методологическими особенностями проведения исследований и ограниченным количеством работ, в которых изучаются показатели распространенности риносинусита [3].

Актуальной проблемой является влияние ХРС на жизнь пациента, в том числе после проведенного адекватного лечения. В связи с этим изучение состояния иммунной системы, обусловленного патогенезом ХРС, и поиск новых подходов к ведению таких больных составляют важное направление научных исследований отечественных и зарубежных ученых [1, 2]. Значительный интерес представляет изучение возможностей терапевтического влияния на такой важный компонент иммунного ответа (ИО) при ХРС, как нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) [2, 4].

НВЛ образуются в процессе запрограммированного разрушения гранулоцита с выходом во внеклеточное пространство сетевидной ДНК, окруженной компонентами гранул, ядра и цитоплазмы. К 2004 г. приведенный механизм достаточно хорошо изучен у человека и получил такое название, как НЕТоз (от англ. NET – neutrophil extracellular traps), под которым понимают программу образования НВЛ [5, 6]. Впоследствии процесс образования НВЛ описан у многих представителей животного мира, в том числе у насекомых, рыб и млекопитающих [7]. НВЛ являются неотъемлемой частью ИО на внешнюю инвазию, а их образование направлено на усиление защитных свойств организма [8]. В то же время накоплено немало данных, свидетельствующих о возможной отрицательной роли

НВЛ при многих аутоиммунных и воспалительных заболеваниях, в том числе при ХРС [4, 8–12].

В настоящее время исследователи изучают возможности подавления НЕТоза при хронических заболеваниях как важной части ИО с целью минимизации его негативных эффектов [13, 14]. В клинической практике для лечения ХРС с иммунокорректирующей целью может быть рассмотрено применение азоксимера бромид, который *in vitro* подавляет способность активированных нейтрофилов к избыточному образованию НВЛ, обладающих цитотоксическим эффектом [14]. Азоксимера бромид разработан в 1983 г. коллективом ученых из ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» и активно применяется в медицине более 25 лет [15]. Воздействуя на разные звенья фагоцитарной системы, он повышает бактерицидную эффективность лейкоцитов, усиливает защиту организма от широкого спектра патогенов, а также подавляет избыточное образование активных форм кислорода, способных повреждать, в том числе, собственные ткани [14, 15]. Исследование азоксимера бромид в клинической практике показало хорошую эффективность и высокий профиль безопасности при его назначении у детей и взрослых с воспалительными заболеваниями верхних и нижних отделов дыхательных путей [16–18].

Цель исследования – изучить роль НВЛ в патогенезе ХРС без полипов, оценить влияние азоксимера бромид на метаболизм НВЛ у пациентов с ХРС при исследовании крови и смывов.

Материалы и методы

Пациенты: критерии отбора

В ходе научно-исследовательской работы, проведенной на базе кафедры болезней уха, горла и носа ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) за 2020–2023 гг., обследованы 82 пациента с диагнозом

ХРС (диагнозы соответствовали Международной классификации болезней 10-го пересмотра J32.0-J32.9) – основная группа (ОГ), а также 40 здоровых добровольцев – контрольная группа (КГ). Группы были однородными по полу и возрасту. Выборка сплошная.

В ОГ включены 40 человек с подтвержденным ХРС без полипов на основании жалоб, анамнеза, данных компьютерной томографии. У пациентов ОГ частота обострений составляла не менее 3–4 раз в год, купирование которых проводили с положительным эффектом с помощью комплексной антибактериальной, мукоактивной, ирригационно-элиминационной, интраназальной стероидной терапии. После устранения признаков последнего обострения ХРС до включения в исследование у всех участников ОГ должно было пройти не менее 1 мес. Критериями исключения являлись эпизод обострения риносинусита менее чем за 1 мес до исследования, наличие хронического полипозного процесса и инородных тел в околоносовых синусах, беременность, активные сопутствующие воспалительные процессы в других органах.

В КГ включены 40 человек без сопутствующих воспалительных заболеваний. Критериями исключения являлись острые респираторные заболевания менее чем за 1 мес до исследования, наличие ХРС и другой хронической воспалительной патологии, беременность.

Всем пациентам с ХРС показано и предложено хирургическое лечение (ХЛ) – функциональное эндоскопическое вмешательство на околоносовых пазухах, на которое согласились 61 человек из них, а 21 пациент отказался от хирургического вмешательства, в связи с чем в качестве альтернативы им назначен азоксимера бромид (Полиоксидоний®) – иммуномодулятор, обладающий комплексным действием, в том числе детоксицирующим и противовоспалительным. Один пациент (n=1) из ОГ с ХЛ принимал азоксимера бромид в предоперационном периоде – за 10 дней до хирургического вмешательства, с забором материала для исследования до начала курса лечения и после его завершения, в день операции. В дальнейшем результаты оценки маркеров НВЛ в смывах и крови этого пациента и остальных пациентов, отказавшихся от ХЛ, оценивались совокупно (n=22). Другие пациенты с ХЛ (n=60) в предоперационном периоде лечение азоксимера бромидом не получали. Азоксимера бромид пациенты применяли интраназально (по 4–5 капель 3 раза в день курсом 10 дней) в виде разведенного лиофилизата по 6 мг во флаконе (15 человек) и раствора по 6 мг/мл вещества (7 человек). Причиной замены лиофилизата на раствор стало изменение формы выпуска препарата производителем, при этом показания, дозировка, кратность и продолжительность его применения остались прежними.

Методы получения биологического материала

У всех больных ХРС проводили забор биологического материала: назального смыва, венозной крови. У пациентов, которым в дальнейшем проводили ХЛ, повторно материал после него не брали. У тех человек, которые принимали азоксимера бромид, после завершения курса терапии повторно брали материал для исследования.

У здоровых добровольцев назальное отделяемое брали в соответствии с техникой, описанной в научной литературе [4, 19], с использованием 15 мл 0,9% хлорида натрия и последующим центрифугированием полученных смывов, отделением и заморозкой супернатанта при температуре -70°C. У пациентов ОГ назальный секрет брали при проведении лечебно-диагностической пункции пазухи носа и ее промывании 15 мл 0,9% хлорида натрия, с последующим центрифугированием полученных смывов, отделением и заморозкой супернатанта при температуре -75 или -70°C [4].

Взятие крови для получения сыворотки осуществляли с помощью вакуумной системы в пробирки Vacurette-3,5 мл

с активатором свертывания. В дальнейшем пробирки подвергали центрифугированию с последующим отделением супернатанта (слой жидкости, расположенного над осадком после центрифугирования) от форменных элементов крови, заморозкой полученного материала при температуре -70°C.

Методы оценки НВЛ

Количество НВЛ в биоматериале оценивали 2 способами: определением комплексов миелопероксидазы с ДНК (МПО-ДНК) и детекцией двуспиральной ДНК (дсДНК) в наборе Quant Pico Green dsDNA по инструкции производителя.

Определение комплексов МПО-ДНК

Планшеты Nunc Polysorb сенсбилизировали антителами к МПО (MCA 1757, Bio-Rad, США) в количестве 75 мкл в лунку и в концентрации 5 мкг/мл в течение ночи при температуре 4–8°C. На следующий день не связавшиеся антитела трижды отмывали фосфатно-солевым буфером (PBS), свободные сайты связывания блокировали 1% бычьим сывороточным альбумином (ПанЭко) в течение 1 ч при комнатной температуре на шейкере, отмывали PBS и вносили тестовые образцы и контроли, разведенные в PBS с 0,1% бычьим сывороточным альбумином. Инкубирование проводили 2 ч при комнатной температуре на шейкере, отмывали PBS, вносили антитела к ДНК (ab27156, Abcam, США) на 1 ч, отмывали и добавляли вторичные антитела к иммуноглобулину G2a мыши, конъюгированные с пероксидазой (115-035-206, Jackson ImmunoResearch, США) в конечном разведении 1:5000. Инкубировали 1 ч при температуре 37°C на шейкере, отмывали PBS и вносили субстрат для пероксидазы – 3,3',5,5'-тетраметилбензидина гидрохлорид. Инкубацию проводили при температуре 37°C до развития окраски. Реакцию учитывали на иммуноферментном анализаторе BioTek ELx 808 (BioTek, Германия) при длине волны 450 нм.

Определение циркулирующей дсДНК

Определение дсДНК осуществляли по инструкции производителя с применением набора Quant-IT dsDNA PicoGreen. Биоматериал (назальный смыв и сыворотку крови) разводили 4 раза однократным ТЕ реагентом (буферным раствором, позволяющим защитить ДНК от деградации), который входит в состав набора. Интенсивность флуоресценции учитывали на флуориметре Synergy LX (BioTek, Германия) при максимуме поглощения 480 нм и максимуме испускания 520 нм.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием программного обеспечения R версии 4.0.4. Для проверки различий между исследуемыми группами по демографическим параметрам применяли однофакторный анализ ANOVA (в случае возраста) и критерий хи-квадрат Пирсона (в случае распределения по полу).

Данные по исследуемым количественным признакам представляли в виде медианы и межквартильного размаха [медиана 25; 75]. Для определения достоверности межгрупповых различий использовали U-критерий Манна-Уитни, а для оценки динамики показателей – критерий Уилкоксона. Различия величин оценивали как значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Количественная оценка НВЛ в смывах и крови у здоровых доноров и пациентов с ХРС

Для того чтобы оценить количество НВЛ у здоровых доноров и пациентов с ХРС без полипов, использовали 2 метода: определение комплексов МПО-ДНК и детекцию циркулирующей дсДНК в сыворотке крови и назальных смывах, как указано в разделе статьи «Материалы и методы».

Перед анализом все пациенты в обеих группах проанализированы по демографическим параметрам (полу, воз-

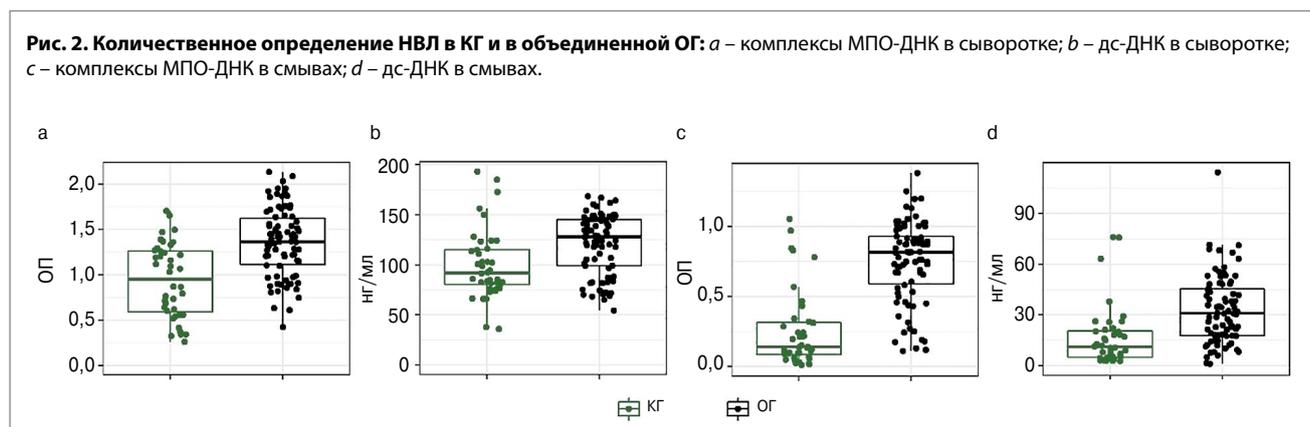
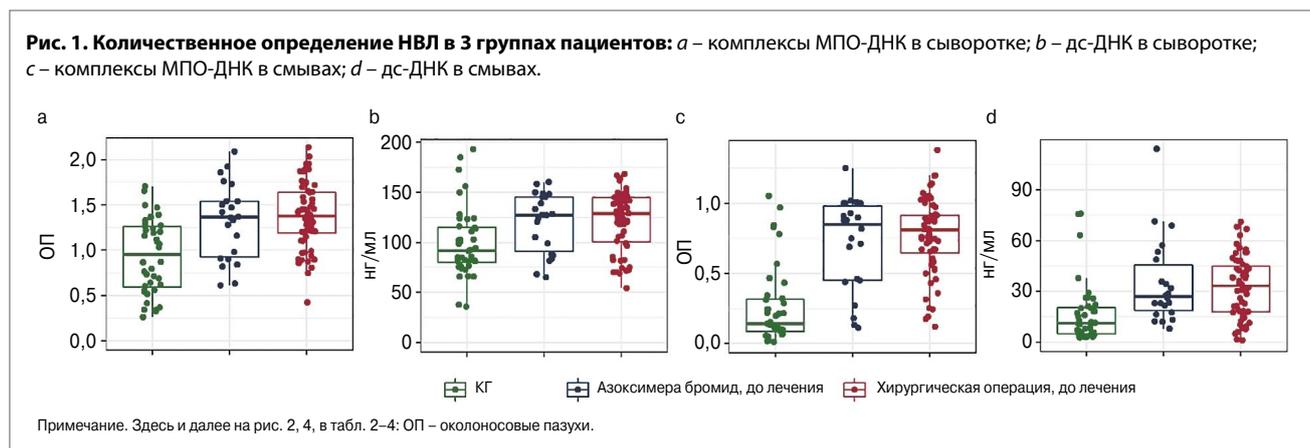


Таблица 1. Демографические параметры (пол, возраст) в исследуемых группах

Параметр	Контроль, n=40*	Азоксимера бромид, n=22*	Хирургическая операция, n=60*	p**
Возраст	34±10	34±10	38±14	0,2
Пол, %				
женский	21 (52)	11 (50)	32 (53)	>0,9
мужской	19 (48)	11 (50)	28 (47)	

*Среднее ± стандартное отклонение; число субъектов; **ANOVA; критерий хи-квадрат Пирсона.

Таблица 2. Количественное определение НВЛ (сравнение между группами пациентов с ХРС)

Параметр	Азоксимера бромид, до лечения, n=22*	Хирургическая операция, до лечения, n=60*	p**
Комплексы МПО-ДНК в сыворотке (ОП)	1,37 [0,93; 1,54]	1,38 [1,19; 1,64]	0,7
Комплексы МПО-ДНК в смывах (ОП)	0,85 [0,45; 0,98]	0,81 [0,64; 0,92]	0,8
дсДНК в сыворотке, нг/мл	127 [91; 145]	129 [101; 145]	>0,9
дсДНК в смывах, нг/мл	27 [19; 46]	33 [18; 45]	>0,9

Здесь и далее в табл. 3: *медиана (межквартильный интервал); **критерий Манна-Уитни.

расту), достоверно не различались. Как видно из табл. 1, средний возраст в КГ составил 34±10 лет, всех пациентов с ХРС – 37±12 лет.

Пациенты с ХРС из группы, планирующей хирургическое вмешательство (n=60), и из группы, планирующей только прием азоксимера бромида (n=22), по возрасту, полу (см. табл. 1), оптической плотности (ОП) комплексов МПО-ДНК, количеству внеклеточной дсДНК в сыворотке крови и назальных смывах не отличались между собой (табл. 2, рис. 1).

Отсутствие статистически значимой разницы между группами пациентов с ХРС до лечения по всем исследуемым параметрам подтвердило возможность объединения их в одну группу (n=82) для сравнения с группой здоровых добровольцев (n=40), что и было запланировано изначально. По результатам сравнения комплексов МПО-ДНК и внеклеточной дсДНК, отражающих количество НВЛ в материале, между пациентами с ХРС (n=82) и здоровыми добровольцами (n=40) выявлена статистически значимая разница (p<0,05); табл. 3. Наибольшие отличия между ОГ до лечения и КГ заметны при определении комплексов МПО-ДНК в смывах (см. табл. 3, рис. 2).

Таблица 3. Количественное определение НВЛ (сравнение между КГ и объединенной ОГ)

Параметр	Контроль, n=40*	ХРС, n=82*	p**
Комплексы МПО-ДНК в сыворотке (ОП)	0,95 [0,59; 1,26]	1,37 [1,11; 1,62]	<0,001
Комплексы МПО-ДНК в смывах (ОП)	0,14 [0,09; 0,31]	0,82 [0,59; 0,93]	<0,001
дсДНК в сыворотке, нг/мл	92 [80; 115]	128 [99; 145]	<0,001
дсДНК в смывах, нг/мл	11 [5; 20]	31 [18; 45]	<0,001

Влияние азоксимера бромида на образование НВЛ при ХРС

Для исследования действия азоксимера бромида на образование НВЛ у пациентов с ХРС курс лечения проводили интраназально в течение 10 дней, как указано в разделе статьи «Материалы и методы». Количество НВЛ оценивали в назальных смывах и сыворотке крови у пациентов с ХРС до и после лечения азоксимера бромидом (n=22), а также у здоровых доноров (в КГ) упомянутыми методами. Резуль-

Рис. 3. Динамика количества НВЛ при приеме азоксимера бромид (указаны значения параметров в % от исходного уровня): *a* – комплексы МПО-ДНК в сыворотке; *b* – дс-ДНК в сыворотке; *c* – комплексы МПО-ДНК в смывах; *d* – дс-ДНК в смывах.

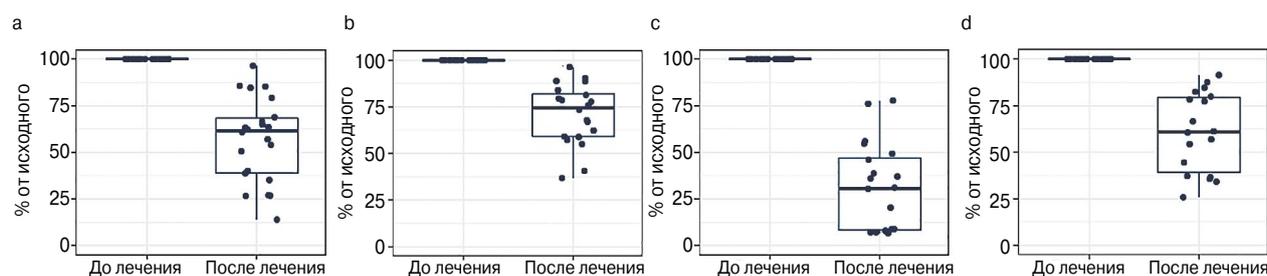


Рис. 4. Динамика количества НВЛ при приеме азоксимера бромид в сравнении с КГ: *a* – комплексы МПО-ДНК в сыворотке; *b* – дс-ДНК в сыворотке; *c* – комплексы МПО-ДНК в смывах; *d* – дс-ДНК в смывах.

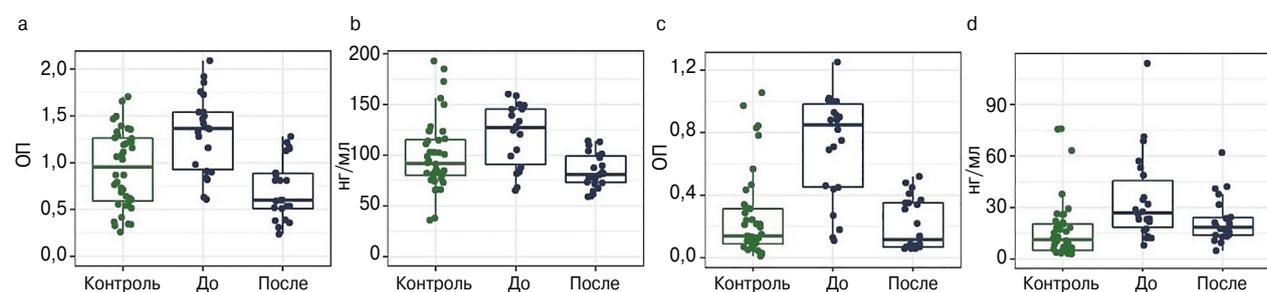


Таблица 4. Количественное определение НВЛ (сравнение между визитами в группе пациентов, принимавших азоксимера бромид)

Параметр	Азоксимера бромид, до лечения, n=22*	Азоксимера бромид, после лечения, n=22*	<i>p</i> **
Комплексы МПО-ДНК в сыворотке (ОП)	1,37 [0,93; 1,54]	0,60 [0,51; 0,89]	<0,001
Комплексы МПО-ДНК в смывах (ОП)	0,85 [0,45; 0,98]	0,12 [0,07; 0,35]	<0,001
дсДНК в сыворотке, нг/мл	127 [91; 145]	81 [73; 99]	<0,001
дсДНК в смывах, нг/мл	27 [19; 46]	19 [14; 24]	0,003

*Медиана (межквартильный интервал); **критерий Уилкоксона.

таты показали наличие статистически значимой разницы между количеством НВЛ у пациентов с ХРС до и после лечения ($p < 0,05$); табл. 4, рис. 3. По всем исследуемым параметрам количество НВЛ в назальных смывах и венозной крови у пациентов с ХРС ($n=22$) после проведенного курса азоксимера бромидом наглядно снижалось (см. рис. 3). Оценка комплексов МПО-ДНК и внеклеточной дсДНК в исследуемом материале до и после лечения в назальных смывах показала, что снижение показателей в динамике было сильнее, чем в ВК (см. рис. 3).

После проведенного лечения азоксимера бромидом количество НВЛ у пациентов с ХРС (уровень внеклеточной дсДНК в сыворотке, комплексы МПО-ДНК в смывах и сыворотке) оказалось ниже, чем в КГ без сопутствующей патологии. Количество НВЛ по уровню внеклеточной дсДНК в смывах пациентов с ХРС после проведенного лечения приблизилось к показателям здоровых пациентов (рис. 4). Такой результат является проявлением противовоспалительного,

детоксицирующего и иммуномодулирующего свойств азоксимера бромид, в том числе способности к подавлению образования НВЛ [16].

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- 1) у пациентов с ХРС количество НВЛ в назальных смывах и венозной крови выше по сравнению с КГ ($p < 0,05$);
- 2) повышение количества НВЛ в назальных смывах у пациентов с ХРС вне обострения по сравнению с группой контроля может говорить о вероятном патологическом влиянии НЕТоза на воспалительный процесс в слизистой оболочке околоносовых пазух;
- 3) повышение количества НВЛ в крови у пациентов с ХРС вне обострения по сравнению с группой контроля может говорить о системном влиянии локального воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух на общее состояние организма;
- 4) применение азоксимера бромид при ХРС вне обострения способно снижать интенсивность воспалительных изменений, ассоциированных с процессом НЕТоза, при интраназальном применении препарата не только в области воспаления (снижение НВЛ в назальных смывах), но и на уровне организма (снижение НВЛ в венозной крови).

Заключение

НВЛ являются частью ИО и играют роль в воспалительном процессе при ХРС без полипов вне обострения, что подтверждается результатами исследования назальных смывов и венозной крови. Повышение количества маркеров НВЛ (комплексов МПО-ДНК и внеклеточной дсДНК) в венозной крови у пациентов с ХРС без полипов, по сравнению со здоровыми людьми, говорит о наличии системного влияния данного заболевания на организм даже вне

обострения болезни, что является уникальной особенностью исследовательской работы. Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые данные, дополняющие современные представления о роли НВЛ в воспалительном процессе ХРС без полипов вне обострения [4, 13, 20, 21].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Ю.А. Дагиль является сотрудником ООО «НПО Петровакс Фарм».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. Yu.A. Dagil is an employee of NPO Petrovax Pharm, LLC.

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

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) [протокол №02-20 от 05.02.2020]. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) [protocol №02-20 dated 05.02.2020]. 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. Арефьева Н.А., Вишняков В.В., Иванченко О.А., и др. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. М.: Практическая медицина, 2014 [Aref'eva NA, Vishniakov VV, Ivanchenko OA, et al. Khronicheskiy rinosinusit: patogenez, diagnostika i printsipy lecheniya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. A.S. Lopatina. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2014 (in Russian)].
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. S29):1-464. DOI:10.4193/Rhin20.600
3. Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:188 [Shamkina PA, Krivopapov AA, Ryzantsev SV, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;3:188 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.28891

4. Hwang JW, Kim JH, Kim HJ, et al. Neutrophil extracellular traps in nasal secretions of patients with stable and exacerbated chronic rhinosinusitis and their contribution to induce chemokine secretion and strengthen the epithelial barrier. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(10):1306-1320. DOI:10.1111/cea.13448
5. Takei H, Araki A, Watanabe H, et al. Rapid killing of human neutrophils by the potent activator phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) accompanied by changes different from typical apoptosis or necrosis. *J Leukoc Biol*. 1996;59(2):229-40. DOI:10.1002/jlb.59.2.229
6. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532-5. DOI:10.1126/science.1092385
7. Altincicek B, Stötzl S, Wygrecka M, et al. Host-derived extracellular nucleic acids enhance innate immune responses, induce coagulation, and prolong survival upon infection in insects. *J Immunol*. 2008;181(4):2705-12. DOI:10.4049/jimmunol.181.4.2705
8. Воробьева Н.В., Черняк Б.В. NETоз: молекулярные механизмы, роль в физиологии и патологии. *Биохимия*. 2020;85(10):1383-97 [Vorobjeva NV, Chernyak BV. Netosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry*. 2020; 85(10):1383-97 (in Russian)]. DOI:10.31857/S0320972520100061
9. Dicker AJ, Crichton ML, Pumphrey EG, et al. Neutrophil extracellular traps are associated with disease severity and microbiota diversity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):117-27. DOI:10.1016/j.jaci.2017.04.022
10. Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2661-71. DOI:10.1172/JCI61303
11. Jin X, Zhao Y, Zhang F, et al. Neutrophil extracellular traps involvement in corneal fungal infection. *Mol Vis*. 2016;22:944-52.
12. Jiménez-Alcázar M, Rangaswamy C, Panda R, et al. Host DNases prevent vascular occlusion by neutrophil extracellular traps. *Science*. 2017;358(6367):1202-1206. DOI:10.1126/science.aam8897
13. Jo A, Kim DW. Neutrophil Extracellular Traps in Airway Diseases: Pathological Roles and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):5034. DOI:10.3390/ijms24055034
14. Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пашченков М.В. Влияния азоксимера бромид на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *PMJ*. 2019;1(III):42-6 [Pinegin BV, Dagil YuA, Vorobjeva NV, Pashchenkov MV. Azoximer bromide effect on the neutrophil extracellular traps formation. *RMJ*. 2019;1(III):42-6 (in Russian)].
15. Петров Р.В., Хайтов Р.М., Некрасов А.В., и др. Полиоксидоний: механизм действия и клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2000;2(3):271-8 [Petrov RV, Khaigov PM, Nekrasov AV, et al. Polyoxidonium: mechanism of action and clinical application. *Medical Immunology*. 2000;2(3):271-8 (in Russian)].
16. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид для лечения воспалительных инфекций органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. *Инфектология*. 2019;11(4):31-41 [Karaulov AV, Gorelov AV. Use of azoximer bromide for treatment of children's inflammatory infections of respiratory system: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Infectology*. 2019;11(4):31-41 (in Russian)]. DOI:10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-41
17. Харит С.М., Галустьян А.Н. Азоксимера бромид – безопасный и эффективный препарат при лечении острых респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей: обзор результатов двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований II и III фазы. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;2:55-61 [Kharit SM, Galustyan AN. Azoximer bromide is a safe and effective preparation for the treatment of acute respiratory infections of the upper respiratory tract in children: an overview of the results of double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of Phase II and III. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;2:55-61 (in Russian)].
18. Маланичева Т.Г., Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2018;17(4):38-42 [Malanicheva TG, Agafonova EV. The Effectiveness of Immunomodulatory Therapy of Community-acquired Pneumonia in Frequently ill Children. *Children Infections*. 2018;17(4):38-42 (in Russian)]. DOI:10.22627/2072-8107-2018-17-4-38-42
19. Jun YJ, Park SJ, Kim TH, et al. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 in patients with chronic rhinosinusitis and their possible contribution to local glucocorticoid activation in sinus mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):926-934.e6. DOI:10.1016/j.jaci.2014.03.033
20. Cao Y, Chen F, Sun Y, et al. LL-37 promotes neutrophil extracellular trap formation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(7):990-999. DOI:10.1111/cea.13408
21. Delemarre T, Holtappels G, De Ruyc N, et al. A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):179-88.e2. DOI:10.1016/j.jaci.2020.08.036

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.05.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Модифицированный инфрапромонториальный трансканальный доступ к верхушке пирамиды височной кости. Клинический случай

Х.М. Диаб^{1,2}, Н.А. Дайхес^{1,2}, О.А. Пашинина¹, О.С. Панина¹, С.В. Коханюк^{✉1}, А.М. Шамхалова¹

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

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

Аннотация

В статье представлено описание разработанного доступа к верхушке пирамиды височной кости (ПВК) на базе ФГБУ НМИЦО – модифицированный трансканальный инфрапромонториальный доступ с использованием маневра отведения внутренней сонной артерии под контролем эндоскопической и микроскопической техники у пациентов с поражением верхушки ПВК с сохраненным слухом. Представлены клинический случай апикальной холестеатомы ПВК и показано применение данного доступа. Описаны анатомические и функциональные результаты после проведенной операции. Целью данной работы является усовершенствование хирургического доступа к верхушке ПВК с возможностью сохранения слуха. Проводилась оценка результатов хирургического лечения патологии верхушки ПВК в ближайшем и отдаленном периодах. Функция мимической мускулатуры лица оценивалась сразу после операции, через 6 мес, год, в результате чего выявлено, что она осталась на прежнем уровне на протяжении всего периода наблюдения. Тональная аудиограмма в послеоперационном периоде показала сохранение слуховой функции. Во всех случаях (n=15) удалось достичь полного удаления патологического процесса, по данным магнитно-резонансной томографии области височных костей через год рецидива нет. Предложенный хирургический доступ у пациентов с поражением верхушки ПВК, основанный на данных субъективных исследований (аудиометрии, оценки степени функции лица), лучевой диагностики (компьютерной томографии височных костей, магнитно-резонансной томографии области височных костей) на дооперационном этапе, позволяет полностью санировать патологический процесс верхушки пирамиды с сохранением слуха и функции лица.

Ключевые слова: доступ к верхушке пирамиды височной кости, патология верхушки пирамиды височной кости, холестеатома пирамиды височной кости

Для цитирования: Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Пашинина О.А., Панина О.С., Коханюк С.В., Шамхалова А.М. Модифицированный инфрапромонториальный трансканальный доступ к верхушке пирамиды височной кости. Клинический случай. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):594–600. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202844

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CASE REPORT

Modified infra-promontorium trans-channel approach to the petrous apex. Case report

Khassan M. Diab^{1,2}, Nikolai A. Daikhes^{1,2}, Olga A. Pashinina¹, Olga S. Panina¹, Svetlana V. Kokhanyuk^{✉1}, Amina M. Shamkhalova¹

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

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

This article describes the approach to the petrous pyramid developed at National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, namely an endoscopy – microscopy-guided modified trans-channel infra-promontorium approach with internal carotid artery retraction maneuver in patients with lesions of the petrous pyramid but with preserved hearing. A clinical report describing the apical cholesteatoma of the petrous pyramid and the use of this approach are presented. Anatomical and functional features after the surgery are also described. The purpose of this paper is advancing of the surgical approach to the petrous pyramid with the possibility of hearing preservation. The results of surgical treatment in lesions of the petrous pyramid were evaluated in the immediate and distant periods. The functions of facial mimic muscles were evaluated immediately after the surgery, in 6 months, and in one year. The functions of facial mimic muscles remained at the baseline level during the whole follow-up period. The pure tone audiogram demonstrated the preserved hearing function in the postoperative period. Complete elimination of the pathological process was achieved in all cases (n=15); according to the MRI of the temporal bones, no relapses occurred in a year. The surgical approach proposed for patients with the lesions of the petrous pyramid enables complete removal of the pathological process from the petrous pyramid with the preservation of hearing and facial functions, based on the subjective examinations (audiometry, facial function diagnosis) and radiology (CT and MRI of temporal bones) at the preoperative stage.

Keywords: approach to the petrous apex, lesions of petrous apex, cholesteatoma of the petrous bone

For citation: Diab KhM, Daikhes NA, Pashinina OA, Panina OS, Kokhanyuk SV, Shamkhalova AM. Modified infra-promontorium trans-channel approach to the petrous apex. Case report. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):594–600. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202844

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Коханюк Светлана Витальевна** – мл. науч. сотр., врач-оториноларинголог Научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: skokhanyuk94@gmail.com

Диаб Хассан Мохаммад Али – д-р мед. наук, зам. дир. по международным отношениям, рук. Научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО, проф. каф. оториноларингологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Hasandiab@mail.ru

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

Khassan M. Diab – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Hasandiab@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2790-7900

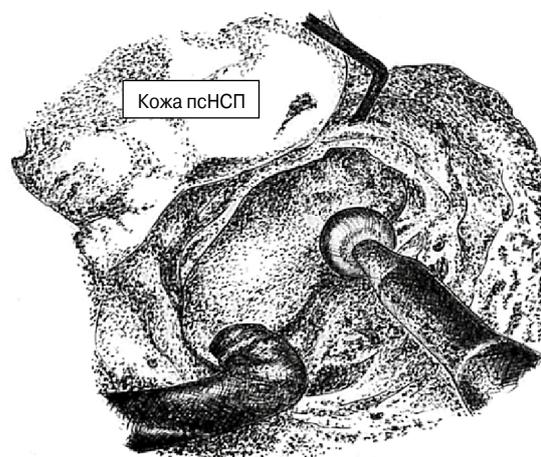
Введение

Верхушка пирамиды височной кости (ПВК) – это анатомическое образование, которое является пограничной частью ПВК, имеет форму усеченной трехгранной пирамиды и собственные поверхности: переднюю, на которой расположены вдавление узла тройничного нерва и меккелева пещера; заднюю, на которой располагаются вход во внутреннее слуховое отверстие и ниже его наружная апертура водопровода улитки; нижнюю, где находится луковица яремной вены; медиальную, представленную петросфеноидальным синдесмозом и рваным отверстием, через которое проходят внутренняя сонная артерия (ВСА) и отводящий нерв (VI); наружную (условную) поверхность в толще ПВК, проведенную по сагиттальной плоскости через передний край внутреннего слухового прохода, таким образом, верхушка ПВК отделена от лабиринта этой плоскостью [1].

Верхушка пирамиды труднодоступна для хирургического вмешательства из-за ее глубокого положения в основании черепа и непосредственной близости окружающих жизненно важных анатомических структур [2]. Симптоматические поражения верхушки пирамиды разнообразны: снижение слуха, заложенность уха и головокружение вследствие компрессии VIII черепного нерва [3, 4], головные боли из-за вовлечения в процесс тройничного нерва, диплопия из-за сдавления VI черепного нерва и парез мимической мускулатуры лица, связанный с VII нервом [5, 6].

Патология верхушки пирамиды по своей этиологии подразделяется на экстрадуральную и интрадуральную. Интрадуральная патология включает менингиомы и шванномы. Экстрадуральная патология включает холестеариновые гранулемы, холестеатомы, остеомиелит [7]. Холестеатома пирамиды является эпидермоидной кистой каменной части височной кости. Это редкое патологическое образование, встречаемость которого составляет 4–9% всех поражений ПВК [8]. По классификации М. Sanna и соавт. существуют 5 классов холестеатомы каменной части височной кости: I – супралабиринтная; II – инфралабиринтная; III – инфралабиринтная апикальная; IV – массивная; V – апикальная, а также 3 подкласса, которые являются уточняющими и добавляются к номеру класса при их наличии: холестеатома скага (С), холестеатома с распространением в клиновидный синус (S), холестеатома носоглотки (R) [9]. Таким образом, к апикальным холестеатомам по классификации М. Sanna и соавт. относятся холестеатомы III–V классов. Оценка поражений верхушки пирамиды включает всестороннюю оценку функции черепно-мозговых нервов, аудиометрию. Компьютерная томография (КТ) используется для определения объема поражения и выбора оптимального хирургического доступа [10]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и мостомозжечковых углов позволяет провести дифференциальную диагностику патологических образований верхушки пирамиды [11–13]. Существуют открытые, эндоскопические и комбинированные методы хирургического лечения, разделенные на передние, переднелатеральные, бо-

Рис. 1. Эlevation и выведение меатотимпанального лоскута до уровня хрящевого отдела НСП.



Примечание. Здесь и далее на рис. 2, 3: псНСП – передняя стенка НСП.

ковые и задние доступы для создания адекватного коридора к месту поражения верхушки пирамиды [14, 15].

Описание применяемого доступа к верхушке ПВК

В отделении патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО разработан латеральный доступ к верхушке ПВК – модифицированный инфрапромонториальный трансканальный доступ с использованием микроскопической и эндоскопической техники, предназначенный для пациентов с сохраненным слухом. Выполняется данный доступ под общей интубационной анестезией, под контролем нейромониторинга лицевого нерва. Доступ начинается с дугообразного разреза кожи и мягких тканей заушной области, забора аутофасции височной мышцы, фрагмента хрящевой пластинки медиальной поверхности ушной раковины, отсепаровки кожи стенок наружного слухового прохода (НСП) с полной elevation и выведением меатотимпанального лоскута до уровня хрящевого отдела НСП (рис. 1). Далее выполняется широкая каналоластика, а именно: циркулярно сглаживая стенки НСП, проводят снятие борами задней стенки НСП до уровня центральных ячеек, канала лицевого нерва в мастоидальном отделе; осуществляют снятие нижней стенки НСП вместе с барабанным кольцом до уровня луковицы яремной вены; делают сглаживание передней стенки НСП без вскрытия височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), удаление большого навеса, идентификацию канала ВСА в вертикальном сегменте (рис. 2). Затем с помощью алмазных боров среднего диаметра производятся скелетизация ВСА в вертикальном отделе, области колена, вскрытие перикаротидных клеточек (отдельное внимание уделяется удалению клеточек кпереди от канала ВСА), клеточек гипотимпанума, инфралабиринт-

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

Пацинина Ольга Александровна – канд. мед. наук, зав. Научно-клиническим отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: Olga83@mail.ru

Панина Ольга Сергеевна – мл. науч. сотр., врач-оториноларинголог Научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: dr.panina@gmail.com

Шамхалова Аминат Муслимовна – мл. науч. сотр., врач-оториноларинголог Научно-клинического отд. патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО. E-mail: amina93ent@mail.ru

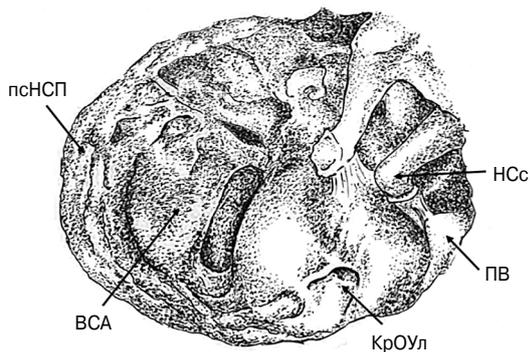
Nikolai A. Daikhes – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: admin@otolar.ru; ORCID: 0000-0001-5636-5082

Olga A. Pashinina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Otorhinolaryngology. E-mail: Olga83@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3608-2744

Olga S. Panina – Res. Assist., National Medical Research Center of Otorhinolaryngology. E-mail: dr.panina@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5177-4255

Amina M. Shamkhalova – Res. Assist., National Medical Research Center of Otorhinolaryngology. E-mail: amina93ent@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1009-4541

Рис. 2. Вид операционного поля после расширенной канало-пластики.



Примечание. НСс – наковальне-стременное сочленение, ПВ – пирамидальное возвышение, КрОУл – круглое окно улитки.

Рис. 3. Вскрытие клеток латеральнее канала ВСА, инфра-кохлеарного пространства, сглаживание промонториальной стенки.

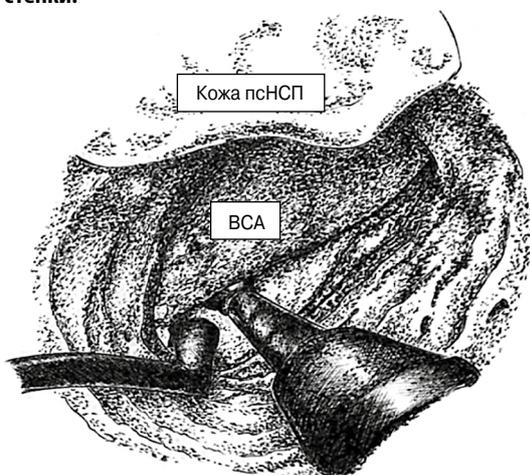
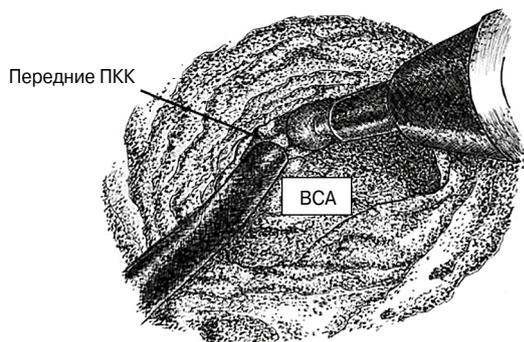


Рис. 4. Вскрытие передних перикаротидных клеток.

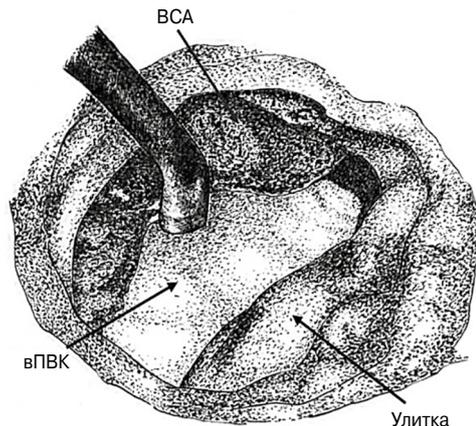


Примечание. ПКК – перикаротидные клетки.

ного клеточного пространства (рис. 3, 4). ВСА полностью деканализируется (удаляются остатки костного канала), мобилизуется и смещается кпереди микроинструментами либо тубусом эндоскопа (рис. 5).

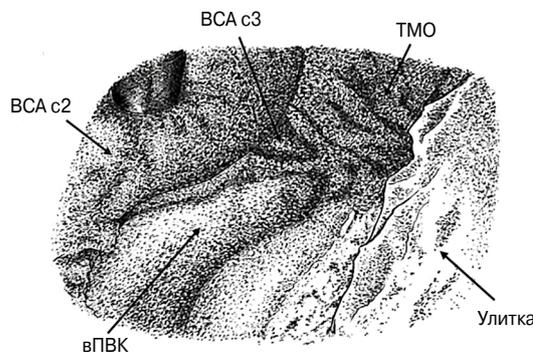
Представленный доступ имеет 2 ограничивающих области: входное окно (наружное окно) и внутреннее окно (inner window). При этом основной этап работы производится в нижнем этаже барабанной полости, цепь слуховых косточек остается интактной и не мешает выполнению хирургических маневров.

Рис. 5. Расширение внутреннего окна коридора к верхушке пирамиды благодаря смещению кпереди ВСА.



Примечание. Здесь и далее на рис. 6: вПВК — верхушка пирамиды височной кости.

Рис. 6. Этап эндоскопической ревизии области верхушки пирамиды медиальнее от ВСА.



Примечание. ВСА с2 – сегмент с2 ВСА, ВСА с3 – сегмент с3 ВСА, ТМО – твердая мозговая оболочка.

Границы наружного окна: задняя – мастоидальный сегмент лицевого нерва (сохраняется в костном канале), нижняя – луковича яремной вены, передняя – передняя стенка НСП, ВНЧС; верхняя – средняя черепная ямка (СЧЯ).

Границы внутреннего окна: задняя – промонториальная стенка, водопровод улитки; передняя – вертикальный сегмент ВСА, нижняя – луковича яремной вены; верхняя – СЧЯ.

Особенностью разработанного доступа является возможность расширить обзор операционного поля (расширение внутреннего окна коридора к верхушке пирамиды) благодаря работе с ВСА (смещению ее кпереди), истончению костной капсулы базального завитка улитки, что позволяет полностью удалить патологический процесс верхушки пирамиды.

Удаление патологического процесса производится с использованием как микроскопической, так и эндоскопической техники. После санации основного объема патологического процесса используются эндоскопические насадки с углом обзора 30, 45, 70°, позволяющие провести обзор, санацию и ревизию труднодоступных зон верхушки пирамиды и области колена ВСА изнутри (спереди), медиальной ее стенки, области передней стенки внутреннего слухового прохода (сзади); рис. 6.

В конце операции проводится ревизия цепи слуховых косточек, в послеоперационную полость укладывается гемостатический материал (surgicell), в инфрапромонториальное пространство – большой фрагмент аутохряща, полностью закрывающий ВСА, далее – заранее подготов-

Рис. 7. КТ височных костей: определяется объемное образование петроклиивальной области с разрушением костного канала горизонтального отдела левой сонной артерии, левого скакта: а – аксиальная проекция; б – коронарная проекция.

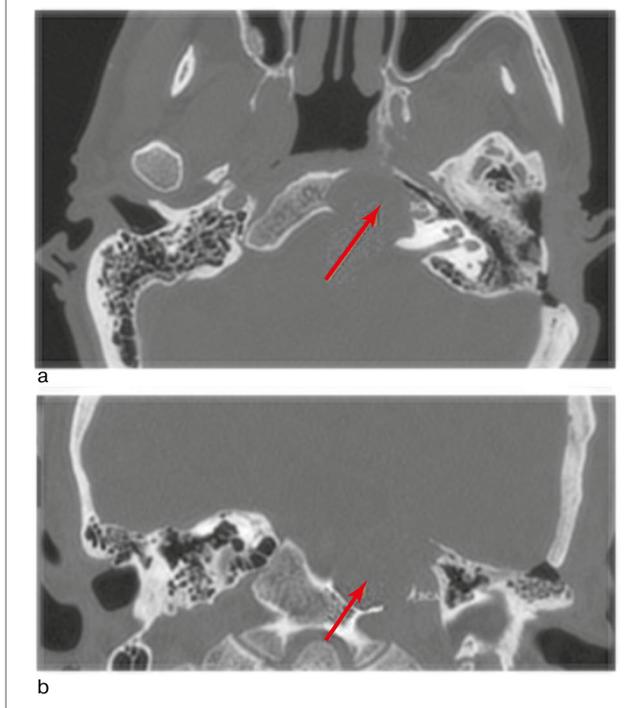


Рис. 8. МРТ головного мозга: а – гиподенсивный сигнал в T1-режиме; б – гиперденсивный сигнал в T2-режиме; с – ограничение диффузии в NON EPI DWI области вершины пирамиды слева (указано стрелками).

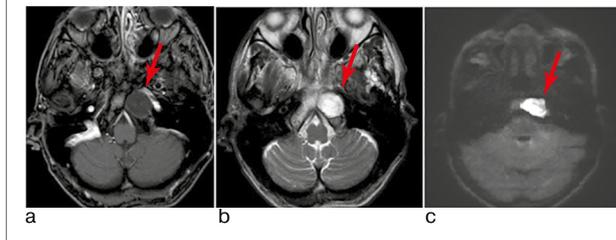
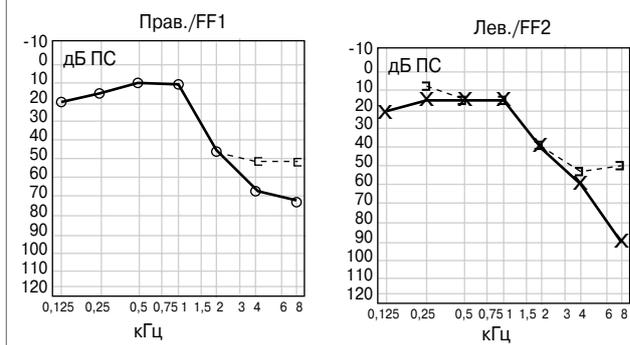


Рис. 9. Аудиометрия при поступлении: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени.



ленная аутофасция по технике underlay с латерализацией лоскута на рукоятку молоточка, сохраненная кожа НСП раскладывается поверх фасции, НСП тампонируется гемостатическими тампонами.

Клинический случай применения модифицированного доступа при апикальной холестеатоме ПВК

Пациент А., 64 года, поступил в январе 2021 г. в отделение патологии уха и основания черепа ФГБУ НМИЦО с жалобами на снижение слуха на левое ухо, двоение в глазах, шум в голове и левом ухе, головокружение, периодические эпизоды потери сознания. Со слов пациента, в 2016 г. отметил впервые диплопию. С 2017 г. появились приступы периодического системного головокружения, двоение в глазах, эпизоды кратковременной потери сознания. С 2019 г. беспокоит снижение слуха на левое ухо. Из анамнеза хронические отиты пациент отрицает. Выполнены КТ височных костей, МРТ головного мозга, по данным которых выявлено новообразование пирамиды левой височной кости (рис. 7, 8). Отомикроскопия: AD – заушная область без особенностей; НСП узкий свободный, барабанная перепонка серая, дефектов нет; AS – заушная область без особенностей; НСП узкий свободный, барабанная перепонка серая, дефектов нет. Спонтанного и прессиорного нистагма нет. Функция мимической мускулатуры лица сохранена. Тональная пороговая аудиометрия при поступлении: двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени (рис. 9).

Пациент консультирован офтальмологом: OD начальная возрастная катаракта, Н+, макулодистрофия, птоз века 1-й степени, OS полная (наружная) офтальмоплегия, Н+, макулодистрофия, птоз века 2-й степени. Оптиконейропатия OU нисходящая. Экстрацеребральное объемное образование петроклиивальной области слева и вершины ПВК, умеренный парез отводящего нерва.

На основании жалоб больного, данных анамнеза заболевания и осмотра при поступлении, а также результатов объективных методов исследований выставлен

предварительный диагноз: доброкачественное новообразование вершины пирамиды левой височной кости слева. Сопутствующий: вирусный гепатит С. OD начальная возрастная катаракта, Н+, макулодистрофия, птоз века 1-й степени, OS полная (наружная) офтальмоплегия, Н+, макулодистрофия, птоз века 2-й степени. Оптиконейропатия OU нисходящая. Умеренный парез отводящего нерва. Остеохондроз позвоночника. Хроническая ишемия головного мозга 1-й степени, субкомпенсация.

В ходе проведенного консилиума в составе ведущих специалистов отдела заболеваний уха нашего центра принято решение о проведении хирургического лечения.

Операция проведена заушным комбинированным (с использованием микроскопической и эндоскопической видеоассистенции) модифицированным трансканальным инфрапромонториальным доступом: под эндотрахеальным наркозом за левым ухом скальпелем произведен линейный разрез кожи и мягких тканей до надкостницы. Осуществлен забор аутофасции височной мышцы. Обнажена площадка сосцевидного отростка, визуализирован шип Генле. Микрораспатором кожа слухового прохода отсепарована от нижней, задней и верхней стенок костного отдела НСП до фиброзного кольца. Выполнена тимпанотомия: барабанная полость свободна, цепь слуховых косточек сохранна, подвижна, передача движения на окно улитки присутствует. Кожа НСП с барабанной перепонкой поднята по технике underlay, отслоена до хрящевого отдела. Выполнена расширенная каналопластика. Сосцевидный отросток пневматического типа строения, задняя стенка НСП сглажена до уровня центральных ячеек, канала лицевого нерва в мастоидальном отделе. Сглажена передняя стенка НСП без вскрытия ВНЧС. Алмазными борами среднего диаметра скелетизирован канал ВСА в вертикальном отделе и области колена, сглажена промонториальная стенка без вскрытия ее просвета улитки. При скелетизации ВСА и вскрытии инфралабиринтного клеточного тракта идентифицирована холестеатома (рис. 10). Выполнено частичное удаление холестеатомных масс, в ходе чего визуализирована полость больших размеров, занимающая вершущку

Рис. 10. Этап операции: а – скелетизирован канал ВСА C2 в вертикальном отделе и области колена, сглажена промоториальная стенка улитки без вскрытия ее просвета, вскрыт инфракохлеарный клеточный тракт; б – идентифицирована холестеатома.

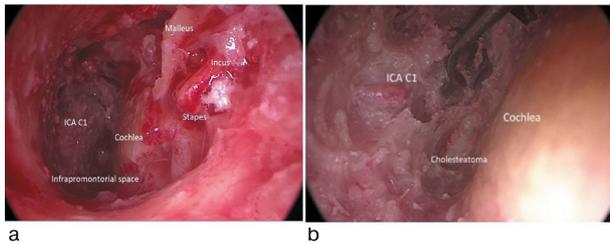


Рис. 11. Этап операции: а – удаление холестеатомы пирамиды; б – выполнение деканализации ВСА; в – полная санация верхушки пирамиды комбинированным доступом; д – закрытие ВСА фрагментом аутохряща.

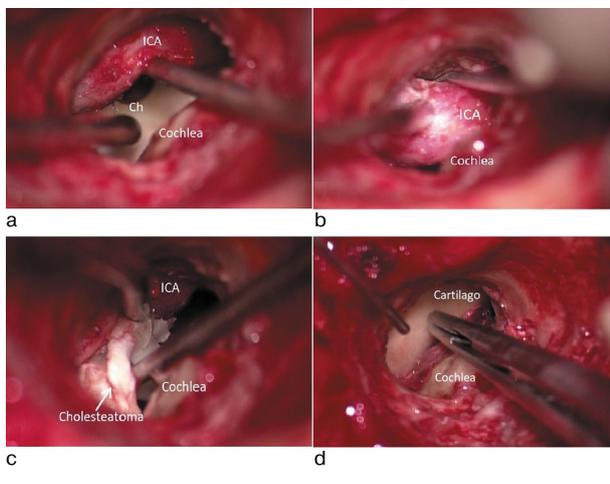


Рис. 12. Этап операции: под эндоскопической ассистенцией с использованием маневра отведения ВСА санированы труднодоступные места: область колена ВСА с медиальной стороны, верхушка, задние границы полости на уровне ВСП.

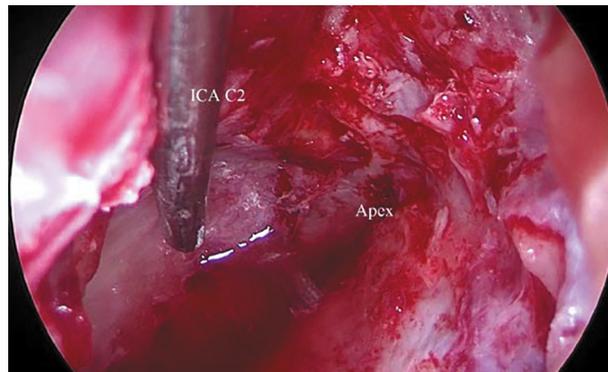
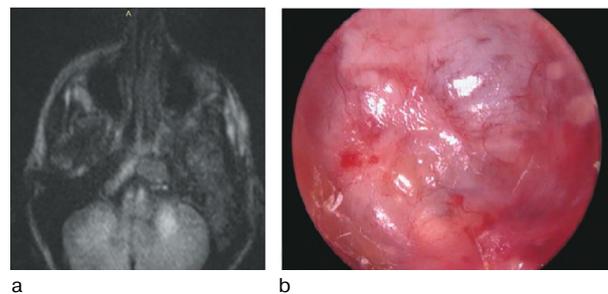


Рис. 13. Послеоперационный результат: а – МРТ головного мозга без признаков ограничения диффузии; б – отомикроскопия через 3 мес после операции.



ПВК (задняя граница – ВСП, латеральная граница – ВСА в горизонтальном отделе и области колена, улитка; медиальная стенка – твердая мозговая оболочка, выступающая проекционно средней и верхний отделы ската, передняя – край верхушки пирамиды и область клиновидной пазухи; верхняя – твердая мозговая оболочка СЧЯ; нижняя – передние отделы яремного отверстия). Алмазными борам разного диаметра выполнена деканализация ВСА в области колена и верхней части вертикального отдела, хирургический коридор к верхушке ПВК расширен. Тупым путем холестеатомные массы удалены (рис. 11). Выполнена ревизия полости с помощью эндоскопической техники. Под эндоскопической ассистенцией с использованием маневра отведения ВСА с помощью носового распатора санированы труднодоступные места: область колена ВСА с медиальной стороны, верхушка, задние границы полости на уровне ВСП. Удален холестеатомный матрикс со стенок ВСА, твердой мозговой оболочки (рис. 12). Все патологическое удалено, отправлено на гистологическое исследование. Полость промыта физраствором трижды. При ревизии барабанной полости наковальня, молоточек, стремя сохранены, передача на окно улитки положительная. Проведен нейромониторинг лицевого нерва (система мониторинга лицевого нерва MedtronicNIMResponse-3.0): при стимуляции от 0,5 до 3,0 мА в тимпанальном сегменте регистрируются сокращения с круговой мышцы глаза (скуловой нерв) и круговой мышцы рта (щечный нерв). Реконструктивный этап операции: в полость уложен Surgicell, ВСА полностью закрыта большим фрагментом аутохряща. Инфралабиринтный тракт дополнительно тампонирован Surgicell, признаков активной ликвореи нет. Фрагментом аутофасции выполнена

тимпаноластика underlay с латерализацией лоскута на рукоятку молоточка. Сохраненная кожа уложена поверх фасции. НСП тампонирован Spangostan, тампоном Merocel Medtronic с цефтриаксоном. Послеоперационная рана послойно ушита отдельными узловыми швами Викрил 3,0. Наложена асептическая повязка на заушную область. Операция закончена без осложнений.

В послеоперационном периоде состояние пациента протекало без осложнений, функция мимической мускулатуры лица сохранена, проводились антибактериальная, противовоспалительная и десенсибилизирующая терапия, обработка операционных швов за ухом. Тампоны из уха удалены на 7-е сутки. Послеоперационные швы сняты на 7-е сутки. По данным гистологического исследования холестеатомный процесс подтвердился. Проведено МРТ головного мозга, в том числе в NON EPI DWI режиме в послеоперационном периоде. Ограничения диффузии не определяются (рис. 13, а). Пациент выписан из стационара на 10-е сутки после оперативного лечения. При выписке из стационара его состояние удовлетворительное, спонтанного и прессионного нистагма нет, функция мимической мускулатуры лица в норме, активных жалоб не предъявляет. Пациент находится под наблюдением, через 3 мес после операции получен хороший анатомический результат: неотимпанальная мембрана состоятельная (рис. 13, б). В послеоперационном периоде у пациента по данным аудиометрии выявлена двусторонняя сенсоневральная тугоухость 1-й степени. Больной продолжает находиться на динамическом наблюдении.

Обсуждение

Верхушка пирамиды является труднодоступной зоной в связи с ее глубоким расположением в основании черепа, а рядом проходящие структуры ограничивают возможности

подхода к данной области. Существует ряд хирургических доступов, используемых в зависимости от локализации патологического процесса, анатомических особенностей, технической оснащенности, предпочтений хирурга. Выделяют передние, переднелатеральные, латеральные, задние доступы. К передним относятся эндоскопический эндоназальный доступ, медиальный трансфеноидальный, медиальный трансфеноидальный с латерализацией ВСА, транскрыловидный подкаменистый, эндоскопический транслацеральный. Переднелатеральный доступ представляет собой открытую переднюю и эндоназальную переднюю петрозэктомия. Латеральные привычные для отохирурга доступы – это транскохлеарный, трансканальный инфракохлеарный, доступ через СЧЯ (передний транспетрозоальный доступ).

Ряд авторов (К. Feng и соавт., К. Aubry и соавт., М. Taniguchi и соавт.) предпочитают передние доступы в зависимости от распространения патологического процесса, учитывая его расположение относительно ВСА, вовлеченность других анатомических структур, выраженность пневматизации клиновидной пазухи и ее варианты строения [16–18]. J. Van Gompel и соавт. описывают переднелатеральный доступ (переднюю петрозэктомию), которая используется при интрадуральных опухолях с супратенториальным распространением [19].

Транскохлеарный подход, предложенный W. House и соавт. (1976 г.) и модифицированный рядом авторов, в том числе S. Mazzoni (1992 г.), является самым широко используемым доступом при поражении ската и препонтиной цистерны [20–22]. Преимущества данного доступа: отсутствует ретракция мозжечка или ствола мозга, становится возможным полностью удалить опухоль вместе с пораженной твердой мозговой оболочкой и костью. Недостатками транскохлеарного подхода являются потеря слуха и снижение функции лицевого нерва разной степени тяжести [23]. Трансканальный инфрапромонториальный доступ обеспечивает путь к перилабиринтным или инфралабиринтным клеткам и клеткам верхушки пирамиды путем их вскрытия ниже улитки между яремной луковичей (JB) и вертикальной каменной частью ВСА (ICA) [24]. Используя эндоскопическую технику, при трансканальном инфрапромонториальном подходе возможно достичь вершины пирамиды и элиминировать патологический процесс [25, 26]. Данная методика позволяет сохранить функцию слуха и мимической мускулатуры лица. Передний транспетрозоальный доступ (доступ через СЧЯ) является адекватным подходом для удаления холестеатомы верхушки пирамиды с хорошим слухом, некоторых новообразований верхней части ската и верхушки пирамиды. Доступ используется для поражений, расположенных латеральнее или кзади от параклиивальной части ВСА, или для поражений с распространением вглубь средней или подвисочной ямки [27]. Задний, или ретросигмовидный, доступ представляет собой широкий и быстрый доступ к мостомозжечковому углу в нейрохирургической практике, но доступ к петроклиивальной области требует вмешательства с V по XI нерв [14].

В нашем клиническом случае мы использовали комбинированный трансканальный инфрапромонториальный доступ с использованием эндоскопической видеоассистенции, особенностью которого является расширение внутреннего окна коридора благодаря скелетизации ВСА и маневру отведения ее кпереди, что позволило провести полную санацию верхушки пирамиды с максимальным возможным ее обзором, сохранить функцию лица и слуха.

Заключение

Предложенный модифицированный хирургический доступ позволяет провести полную санацию верхушки ПВК благодаря расширению внутреннего окна коридора путем

проведения скелетизации ВСА и маневром ее отведения кпереди. У пациентов данной группы благодаря предложенной методике в послеоперационном периоде уровень слуха остался на прежнем уровне (сохранена цепь слуховых косточек и капсула лабиринта), сохранена функция лица. При выполнении модифицированного доступа к верхушке ПВК достигается хороший анатомический результат в послеоперационном периоде в виде состоятельной неотимпанальной мембраны и отсутствия оторее.

Все пациенты после удаления холестеатомы пирамиды находятся на динамическом наблюдении в течение 10 лет. Им проводится МРТ области височных костей в стандартных режимах, в том числе по EPI DWI для выявления рецидива холестеатомы. Возможность выполнения данного хирургического доступа определяется анатомическими особенностями строения ПВК (высотой расположения луковичи яремной вены, выраженностью пневматизации височной кости, в том числе инфракохлеарного тракта, расположением канала лицевого нерва) и областью распространения патологического процесса верхушки ПВК. Зная синтопию височной кости, отметим, что модифицированный инфрапромонториальный трансканальный доступ является одним из безопасных коридоров к верхушке пирамиды.

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

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

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

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Fournier HD, Mercier P, Roche PH. Surgical anatomy of the petrous apex and petroclival region. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2007;32:91-146. DOI:10.1007/978-3-211-47423-5_5
2. Prabhu K, Kurien M, Chacko AG. Endoscopic transsphenoidal approach to petrous apex cholesterol granulomas. *Br J Neurosurg.* 2010;24(6):688-91. DOI:10.3109/02688697.2010.520766
3. Tutar H, Goksu N, Aydil U, et al. An analysis of petrous bone cholesterolomas treated with translabirynthine transotic petrosectomy. *Acta Otolaryngol.* 2013;133(10):1053-7. DOI:10.3109/00016489.2013.811752
4. Bruchhage KL, Wollenberg B, Leichtle A. Transsphenoidal and infralabyrinthine approach of the petrous apex cholesterol granuloma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(7):2749-56. DOI:10.1007/s00405-017-4593-9
5. Gadre AK, Chole RA. The changing face of petrous apicitis – a 40-year experience. *Laryngoscope.* 2018;128(1):195-201. DOI:10.1002/lary.26571

6. Tornabene S, Vilke GM. Gradenigo's Syndrome. *J Emerg Med.* 2010;38(4):449-51. DOI:10.1016/j.jemermed.2007.08.074
7. Li KL, Agarwal V, Moskowitz HS, Abuzeid WM. Surgical approaches to the petrous apex. *World J Otorhinolaryngol – Head Neck Surg.* 2020;6(2):106-14. DOI:10.1016/j.wjorl.2019.11.002
8. Sanna M, Zini C, Gamoletti R, et al. Petrous Bone Cholesteatoma. *Skull Base Surg.* 1993;3(4):201-13.
9. Sanna M, Pandya Y, Mancini F, et al. Petrous bone cholesteatoma: Classification, management and review of the literature. *Audiol Neurotol.* 2011;16(2):124-36. DOI:10.1159/000315900
10. Chang P, Fagan PA, Atlas MD, Roche J. Imaging destructive lesions of the petrous apex. *Laryngoscope.* 1998;108(4):599-604. DOI:10.1097/00005537-199804000-00025
11. Potter GM, Siripurapu R. Imaging of Petrous Apex Lesions. *Neuroimaging Clin N Am.* 2021;31(4):523-40. DOI:10.1016/j.nic.2021.06.005
12. Fitzek C, Mewes T, Fitzek S, et al. Diffusion-weighted MRI of cholesteatomas of the petrous bone. *J Magn Reson Imaging.* 2002;15(6):636-41. DOI:10.1002/jmri.10118
13. Greess H, Baum U, Römer W, et al. CT und MRT des felsenbeins. *HNO.* 2002;50(10):906-19. DOI:10.1007/s00106-002-0729-2
14. Zanation AM, Snyderman CH, Carrau RL, et al. Endoscopic endonasal surgery for petrous apex lesions. *Laryngoscope.* 2009;119(1):19-25. DOI:10.1002/lary.20027
15. Jacquesson T, Berhouma M, Tringali S, et al. Which Routes for Petroclival Tumors? A Comparison between the Anterior Expanded Endoscopic Endonasal Approach and Lateral or Posterior Routes. *World Neurosurg.* 2015;83(6):929-36. DOI:10.1016/j.wneu.2015.02.003
16. Feng K, Qiuhan Z, Wei Z, et al. Anatomy of the petrous apex as related to the endoscopic endonasal approach. *J Clin Neurosci.* 2012;19(12):1695-8. DOI:10.1016/j.jocn.2011.09.042
17. Aubry K, Kania R, Sauvaget E, et al. Endoscopic transsphenoidal approach to petrous apex cholesteatoma. *Skull Base.* 2010;20(4):305-8. DOI:10.1055/s-0030-1249573
18. Taniguchi M, Akutsu N, Mizukawa K, et al. Endoscopic endonasal translacerum approach to the inferior petrous apex. *J Neurosurg.* 2016;124(4):1032-8. DOI:10.3171/2015.1.JNS142526
19. Van Gompel JJ, Alikhani P, Tabor MH, et al. Anterior inferior petrosectomy: defining the role of endonasal endoscopic techniques for petrous apex approaches. *J Neurosurg.* 2014;120(6):1321-5. DOI:10.3171/2014.2.JNS13177
20. House WF, Hitselberger WE. The Transcochlear Approach to the Skull Base. *Arch Otolaryngol.* 1976;102(6):334-42. DOI:10.1001/archotol.1976.00780110046004
21. House WF, De La Cruz A, Hitselberger WE. Surgery of the skull base: Transcochlear approach to the petrous apex and clivus. *Otolaryngol – Head Neck Surg.* 1978;86(5):770-9. DOI:10.1177/019459987808600522
22. Pellet W, Cannoni M, Pech A. The widened transcochlear approach to jugular foramen tumors. *J Neurosurg.* 1988;69(6):887-94. DOI:10.3171/jns.1988.69.6.887
23. Taibah AK, Russo A. Lateral approaches to the median skull base through the petrous bone: The system of the modified transcochlear approach. *J Laryngol Otol.* 1994;108(12):1036-44. DOI:10.1017/S0022215100128841
24. Brodkey JA, Robertson JH, Shea JJ, Gardner G. Cholesterol granulomas of the petrous apex: Combined neurosurgical and otological management. *J Neurosurg.* 1996;85(4):625-33. DOI:10.3171/jns.1996.85.4.0625
25. Zanoletti E, Mazzoni A, Martini A, et al. Surgery of the lateral skull base: A 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(3):S1-S146. DOI:10.14639/0392-100X-suppl.1-39-2019
26. Marchioni D, Alicandri-Ciuffelli M, Rubini A, Presutti L. Endoscopic transcanal corridors to the lateral skull base: Initial experiences. *Laryngoscope.* 2015;125:S551-S13. DOI:10.1002/lary.25203
27. Muto J, Prevedello DM, Ditzel Filho LF, et al. Comparative analysis of the anterior transpetrosal approach with the endoscopic endonasal approach to the petroclival region. *J Neurosurg.* 2016;125(5):1171-86. DOI:10.3171/2015.8.JNS15302

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.08.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сочетанная патология различных органов и систем у детей с врожденной атрезией хоан

А.И. Асманов, Н.Д. Пивнева✉, О.И. Белова

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

Аннотация

Обоснование. Атрезия хоан (АХ) считается диагнозом «красного флага», требующим обследования на наличие сопутствующих пороков развития, поскольку нередко дети с этим заболеванием имеют достаточно сложный коморбидный фон, что в значительной мере может влиять на прогнозы, тактику лечения и анестезиологические риски.

Цель. Оценить структуру сопутствующей патологии у детей с врожденной АХ.

Материалы и методы. В исследование включены 114 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу врожденной АХ в оториноларингологическом отделении «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Результаты. Прошли лечение и наблюдались по поводу АХ 114 детей (69 девочек и 45 мальчиков), средний срок наблюдения составил 36 мес. Практически у всех детей установлены те или иные патологические состояния со стороны ЛОР-органов или других органов и систем. **Заключение.** Результаты исследования, полученные на достаточно большом числе пациентов, показывают, что врожденная АХ в подавляющем большинстве случаев сочетается как с наследственными генетическими заболеваниями, так и с другими изолированными пороками развития.

Ключевые слова: атрезия хоан, коморбидный фон, CHARGE-синдром

Для цитирования: Асманов А.И., Пивнева Н.Д., Белова О.И. Сочетанная патология различных органов и систем у детей с врожденной атрезией хоан. *Consilium Medicum.* 2024;26(9):601–604. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202835

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Combined pathology of various organs and systems in children with congenital hoan atresia

Alan I. Asmanov, Natalya D. Pivneva✉, Olga I. Belova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. Choana atresia is a "red flag" diagnosis that requires further examination for possible concomitant abnormalities, as children with this condition often have complex comorbidities that can significantly affect their prognosis, treatment options, and anesthetic risks.

Aim. To evaluate the structure of concomitant pathology in children with congenital choanal atresia.

Materials and methods. The study included 114 patients aged 1 month to 18 years who were admitted to the Otorhinolaryngology Department of the Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu.E. Veltishchev of the Pirogov Russian National Research Medical University with a diagnosis of choana atresia.

Results. 114 children (69 girls and 45 boys) were treated and observed for AC, the average follow-up period was 36 months. Almost all children have certain pathological conditions in the ENT organs or other organs and systems.

Conclusion. The results of the study, conducted on a sufficient number of patients, show that congenital choanal atresia is often associated with both hereditary genetic conditions and other isolated abnormalities.

Keywords: choanal atresia, comorbid conditions, CHARGE syndrome

For citation: Asmanov AI, Pivneva ND, Belova OI. Combined pathology of various organs and systems in children with congenital hoan atresia. *Consilium Medicum.* 2024;26(9):601–604. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202835

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пивнева Наталья Дмитриевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. острой и хронической патологии уха, горла и носа отд-ния оториноларингологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Pivnevand@yandex.ru

Асманов Алан Исмаилович – канд. мед. наук, рук. отд. острой и хронической патологии уха, горла и носа отд-ния оториноларингологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», ассистент каф. оториноларингологии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Alan-asmanov@yandex.ru

Белова Ольга Игоревна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог отд-ния оториноларингологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

✉ **Natalya D. Pivneva** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Pivnevand@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3673-9272

Alan I. Asmanov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: Alan-asmanov@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3116-6447

Olga I. Belova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0009-0003-2893-1413

Введение

Атрезия хоан (АХ) является одним из наиболее частых врожденных пороков, сопровождающихся назальной обструкцией у новорожденных, который встречается у 1 из 5–7 тыс. живорожденных детей [1]. Односторонняя АХ (ОАХ), как правило, не становится непосредственной причиной жизнеугрожающей асфиксии новорожденного, поскольку носовое дыхание через здоровую половину в какой-то мере сохранено. Основными жалобами в данном случае являются затруднение носового дыхания в целом и отсутствие носового дыхания с одной стороны, также при ОАХ характерно наличие вязкого слизисто-гнояного отделяемого с пораженной стороны. Новорожденные с двусторонней АХ (ДАХ) после рождения нуждаются в немедленных реанимационных мероприятиях в связи с респираторным дистресс-синдромом, поскольку дети первых месяцев жизни облигатно дышат через нос. В большинстве случаев ребенка моментально переводят на искусственную вентиляцию легких, а в некоторых случаях требуется экстренная трахеотомия [2].

АХ считается диагнозом «красного флага», требующим обследования на наличие сопутствующих пороков развития, поскольку нередко дети с этим диагнозом имеют достаточно сложный коморбидный фон, что в значительной мере может влиять на прогнозы, тактику лечения и анестезиологические риски. Так, по данным литературы, в плане сопутствующей патологии чаще всего у детей с врожденной АХ выявляется CHARGE-синдром, характеризующийся серией пороков развития: С (coloboma of the eye) – колобома радужки, сосудистой оболочки или сетчатки; Н (heart disease) – врожденный порок сердца; А (atresia choanae) – АХ; R (retarded growth and retarded development) – задержка роста и развития и/или аномалии центральной нервной системы (ЦНС); G (genital hypoplasia) – гипоплазия гениталий; E (ear anomalies/deafness) – аномалии развития ушной раковины и/или глухота. В нашей работе мы старались детально проанализировать структуру сопутствующих заболеваний у детей с врожденной АХ на основании собственного опыта лечения детей с врожденной АХ в оториноларингологическом отделении «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» [3].

Цель исследования – оценить структуру сопутствующей патологии у детей с врожденной АХ.

Материалы и методы

В исследование включены 114 детей в возрасте от 1 мес до 18 лет, находившихся на стационарном лечении по поводу врожденной АХ в оториноларингологическом отделении «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

Критерии включения: дети в возрасте от 0 до 18 лет с диагнозом врожденной АХ, чьи родители подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: дети, которым диагноз врожденной АХ исключен, дети, чьи законные представители отказались от участия в исследовании.

Результаты

Прошли лечение и наблюдались по поводу АХ 114 детей (69 девочек и 45 мальчиков), средний срок наблюдения составил 36 мес. У 40 (35%) детей была ОАХ, а у 74 (65%) – ДАХ. Не отмечено статистически значимой гендерной разницы между врожденными ОАХ и ДАХ.

У значительного числа детей – у 94 (82,45%) – выявлена сопутствующая патология ЛОР-органов, а у большинства обнаружены сопутствующие аномалии со стороны других органов и систем – у 112 (98,24%); табл. 1.

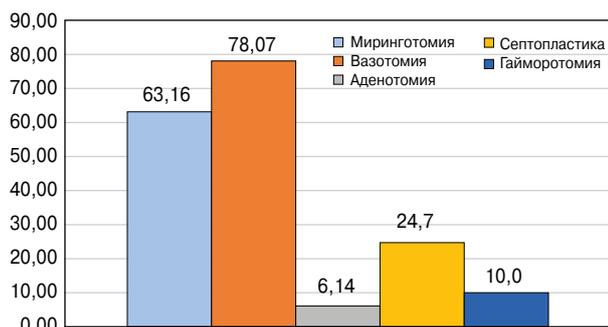
Сопутствующая патология	ДАХ (n=74)	ОАХ (n=40)	Всего (n=114)
Экссудативный средний отит	42 (56,76)	30 (75,0)	72 (63,16)
Вазомоторный ринит	57 (77,03)	25 (62,5)	82 (71,93)
Гипертрофия аденоидов	1 (1,35)	5 (12,5)	6 (5,26)
Сенсоневральная тугоухость	34 (45,95)	1 (2,5)	35 (30,7)
Кондуктивная тугоухость	70 (94,59)	19 (47,5)	89 (78,07)
Патологии нижних дыхательных путей (пневмония, ателектазы, бронхо-легочная обструкция)	30 (40,54)	23 (57,5)	53 (46,49)
Патологии сердечно-сосудистой системы (в том числе малые аномалии развития сердца)	30 (40,54)	13 (32,5)	43 (37,72)
CHARGE-синдром	29 (39,19)	1 (2,5)	30 (26,32)
Задержка развития	41 (55,41)	5 (12,5)	46 (40,35)
Синдром Крузона	2 (2,7)	0	2 (1,76)
Синдром Тричера Коллинза	2 (2,7)	0	2 (1,76)
Множественные врожденные пороки развития	7 (9,46)	2 (5,0)	9 (7,89)
Синдром Дауна	4 (5,4)	0	4 (3,5)
Синдром Аперта	2 (2,7)	0	2 (1,76)
Недоношенность	24 (32,43)	3 (7,5)	27 (23,68)

По нашим данным, в структуре сопутствующих ЛОР-заболеваний наиболее часто выявлялись такие состояния, как экссудативный средний отит – у 72 (63,16%), гипертрофия нижних носовых раковин – у 22 (19,29%), гипертрофия аденоидов – у 6 (5,26%), искривление перегородки носа – у 72 (63,15%), ателектаз верхнечелюстной пазухи (синдром «молчащего» синуса) – у 5 (4,38%), мукоцеле околоносовых пазух – у 6 (5,26%), хронический полипозный риносинусит – у 4 (3,5%) интрасептальное мукоцеле – у 1 (0,88%), кондуктивная тугоухость – у 89 (78,07%), сенсоневральная тугоухость – у 35 (30%) больных (см. табл. 1). При этом следует выделить, что при ОАХ кондуктивная тугоухость отмечалась чаще со стороны АХ, двусторонняя кондуктивная тугоухость у 22 детей с ОАХ сопровождалась гипертрофией аденоидных вегетаций и блоком тубарных устьев.

Гипертрофия аденоидов, потребовавшая хирургического лечения, выявлена у 5 пациентов с ОАХ, тогда как у детей с ДАХ аденотомия проведена только 1, что согласовывается с данными литературы, согласно которым для них не характерно развитие гипертрофии органов лимфоузлов кольца.

При отсутствии подтвержденного CHARGE-синдрома наличие нейросенсорной тугоухости рассматривалось нами либо как несиндромная тугоухость, либо как последствия гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы или незрелости. Детям, поступившим на лечение в возрасте до 3 мес, или недоношенным детям, имеющим скорректированный гестационный возраст менее 3 мес, при выявлении сенсоневральной тугоухости рекомендовали повторное аудиологическое обследование через 3 мес.

Среди патологий органов и систем выявлены аномалии сердца – 43 (37,72%), патологические состояния нижних дыхательных путей – 53 (46,49%). Патология сердечно-сосудистой системы, включая малые аномалии развития сердца, обнаружена у 43 детей, в том числе 5 (4,39%) пациентам ранее или после устранения назальной обструкции проведены кардиохирургические оперативные вмешательства. В структуре сердечно-сосудистой патологии у пациентов диагностированы открытое овальное окно, открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, коарктация аорты.

Рис. 1. Симультанные операции у пациентов с врожденной АХ, %.**Рис. 2. Ребенок с МВПП и ДАХ.**

В структуре патологии нижних дыхательных путей отмечали врожденную пневмонию – 12 (10,50%), ларинго- и трахеомалиацию, стеноз гортани или трахеи, хронический аспирационный синдром.

Обнаружены статистически значимые корреляции между ДАХ и врожденными пороками сердца ($p=0,04$), CHARGE-синдромом ($p=0,002$), обструктивным апноэ во время сна по данным анамнеза ($p=0,003$), а также задержкой психомоторного развития ($p=0,006$).

Наиболее часто выявляемая генетическая патология у наблюдаемых нами детей – CHARGE-синдром, диагностированный у 30 (26,32%) пациентов, но также среди поступивших были дети с синдромом Крузона – 2 (1,76%), Дауна – 4 (3,5%), Аперта – 2 (1,76%), Тричера Коллинза – 2 (1,76%); см. табл. 1.

Хирургическое вмешательство по поводу АХ проведено всем детям. Средний возраст при 1-й операции составил 25,2 мес при врожденных ОАХ, 4,2 мес – при ДАХ. Всем детям осуществлена хоанопластика с помощью эндоскопического трансназального доступа с фиксацией лоскутов фибриновым медицинским клеем без применения стентов и тампонов. При необходимости проводилось симультанное оперативное вмешательство для устранения сопутствующей патологии ЛОР-органов (рис. 1).

Рис. 3. Ребенок с CHARGE-синдромом 20 сут жизни с врожденной ДАХ.

Пациентам с различными синдромами, сопровождающимися краниофациальной деформацией (синдромы Крузона, Тричера Коллинза–Франческетти), хирургическое вмешательство трансназальным эндоскопическим доступом позволило в полном объеме восстановить носовое дыхание, несмотря на грубую деформацию не только области хоан, но и полости носа на всем протяжении (рис. 2).

В связи с наличием в подавляющем большинстве случаев сопутствующей патологии, влияющей на анестезиологические риски, все дети, включенные в исследование, после операции находились под наблюдением в отделении анестезиологии-реанимации в течение 24 ч. В дальнейшем дети наблюдались в отделении оториноларингологии, средний срок пребывания в стационаре составил 4,3 сут.

По данным бактериологического обследования отделяемого из дыхательных путей у 14 (12%) детей выявлена полирезистентная флора, что потребовало назначения в послеоперационный период антибактериальных препаратов резерва: меропенема, линезолида и цефалоспоринов IV поколения в комбинациях.

В тяжелом состоянии в стационар доставлен 1 пациент: у ребенка диагностировано тяжелое течение пневмонии на фоне ношения трахеостомы, множественные врожденные пороки развития (МВПП) – псевдодульбарный синдром, ателектаз правого легкого, дисплазия тазобедренных суставов, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, гипогаммаглобулинемия, нейтропения – спровоцировали развитие дыхательной недостаточности, полиорганной недостаточности. Пациент переведен в отделение реанимации, проведены инфузии иммуноглобулина, однако, несмотря на проводимое лечение, ребенок умер от полиорганной недостаточности до проведения оперативного вмешательства.

У 1 ребенка (рис. 3), доставленного в «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» санавиацией в возрасте 13 дней с полной ДАХ, МВПП (позже у пациента подтвержден CHARGE-синдром), множественными дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок, коллобомой сетчатки, нейросенсорной тугоухостью, прооперированной в возрасте 23 дней, на 7-е сутки после операции развилась клиника инвазивного кандидоза. Отмечены отек и ограничение подвижности левого коленного сустава, диагностирован гнойный артрит. Проводили терапию антимикотическими препаратами. Ребенку выполнена эндоскопическая хоанопластика с фиксацией лоскутов фибриновым клеем, носовое дыхание восстановилось через 2 ч после операции, в последующем пациенту также проведена кардиохирургическая операция для коррекции пороков развития сердца.

При катанестическом наблюдении 2 (1,7%) детям потребовалось повторное оперативное вмешательство: у одного из них диагностирован полип слизистой оболочки перегородки носа, у другого сформировалась синехия между нижней носовой раковиной и перегородкой носа.

Заключение

Результаты исследования, полученные при выборке достаточно большого числа пациентов, показывают, что врожденная АХ в подавляющем большинстве случаев сочетается как с наследственными генетическими заболеваниями, так и с другими изолированными пороками развития. Наличие тех или иных синдромов влияет на объем оперативного вмешательства у пациентов с врожденной АХ, поскольку соматический статус ребенка имеет значительное влияние на прогнозы и перспективы послеоперационной реабилитации. Необходимо отметить, что сопутствующие заболевания повышают риски анестезиологического пособия и послеоперационного выхаживания, поэтому требуют тщательного анализа мультидисциплинарной командой специалистов в составе педиатра, оториноларинголога, неонатолога, нейрохирурга, клинического фармаколога, анестезиолога-реаниматолога, специалистов лучевой и функциональной диагностики, офтальмолога и др.

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 публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

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

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

- Hengerer AS, Brickman TM, Jeyakumar A. Choanal atresia: Embryologic analysis and evolution of treatment, a 30-year experience. *Laryngoscope*. 2008;118(5):862-6. DOI:10.1097/MLG.0b013e3181639b91
- Eitan D, Bhuskute A, Scheffler P. Incidence of airway abnormalities in children with craniosynostosis. *J Craniofac Surg*. 2024;35(1):192-3. DOI:10.1097/SCS.0000000000009793
- Котова Е.Н., Богомилский М.Р. Синдром CHARGE у детей с врожденной атрезией хоан. *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(3):7-12 [Kotova EN, Bogomilsky MR. CHARGE syndrome in children with congenital choanal atresia. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2022;87(3):7-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino2022870317

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU



Врожденные пороки развития гортани в детском возрасте

Ю.Е. Степанова✉

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

Аннотация

Обоснование. Диагностика врожденных пороков развития (ВПР) гортани у детей является сложной задачей для оториноларингологов. Развитие и внедрение видеоэндоскопической техники внесли значительный вклад в понимание анатомических изменений гортани при ВПР.

Цель. Изучить клинические проявления ВПР у детей старше 6 лет.

Материалы и методы. Обследованы 83 (100%) ребенка с пороками развития гортани в возрасте от 6 до 18 лет ($10,1 \pm 0,6$), которые обратились в фониатрическое отделение ФГБУ СПб НИИ ЛОР с 2002 по 2023 г. Число мальчиков – 39 (47%), девочек – 44 (53%). Максимальная заболеваемость детей обоего пола наблюдалась в возрасте 8–12 лет.

Результаты. Следует отметить, что у всех пациентов данная патология выявлена впервые при обращении к фониатру. Дисфония выражена с рождения у 30 (36%) пациентов. Трое детей также предъявляли жалобы на затрудненное дыхание с рождения. У 15 (18%) детей голос оставался нормальным, цель их визита – профилактический осмотр. Дисфония у оставшихся 38 (46%) детей появилась во время повышенной голосовой нагрузки. Структура ВПР представлена следующим образом: тканевые пороки – 36 (43%) человек, органические пороки – 34 (41%), сочетанные органно-тканевые пороки – 10 (12%), нейрогенные пороки – 3 (4%). Ни у кого из обследованных пациентов не выявлено врожденных опухолей. В группе тканевых ВПР в 20 (23%) случаях диагностировали гипоплазию или бороздки голосовых складок. Дисхронией черпаловидных хрящей страдали 9 (11%), а дисплазией – 7 (8%) пациентов. Органические пороки представлены дистопией, или «перекрестом», черпаловидных хрящей у 29 (35%) человек, дисгенезией надгортанника – у 5 (6%). Исходя из клинко-эндоскопической картины гортани, нами выделены 2 степени дистопии. Первая степень диагностирована у 18 (21%), а вторая – у 11 (13%) детей.

Заключение. Для пациентов как с тканевыми, так и с органическими ВПР характерно формирование узелков, кист, гипертрофии слизистой оболочки, веретеновидно утолщенного края голосовой складки, хронического ларингита, гипертрофии вестибулярных складок. Эти изменения следует рассматривать как компенсаторно-приспособительный механизм в условиях форсированного голосообразования, обусловленного анатомическими изменениями гортани.

Ключевые слова: врожденные пороки развития гортани, дети, врожденная дисфония, бороздки голосовых складок, ларингомалация

Для цитирования: Степанова Ю.Е. Врожденные пороки развития гортани в детском возрасте. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):605–610.

DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202901

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

Congenital laryngeal anomalies in childhood

Yulia E. Stepanova✉

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

Abstract

Background. Diagnosis of congenital malformations of the larynx in children is a difficult task for otorhinolaryngologists. The development and implementation of video endoscopic techniques has made a significant contribution to the understanding of anatomical changes in the larynx during CPR.

Aim. To study the clinical manifestations of congenital malformations in children over 6 years of age.

Materials and methods. Eighty three (100%) children with laryngeal malformations aged 6 to 18 years (10.1 ± 0.6) were examined, who applied to the phoniatic department of the Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech from 2002 to 2023. The number of boys is 39 (47%) people, girls – 44 (53%) people. The maximum incidence of children of both sexes was observed at the age of 8–12 years.

Results. It should be noted that in all patients, this pathology was detected for the first time when contacting a phoniatriest. Dysphonia is expressed from birth in 30 (36%) patients. Three children also complained of difficulty breathing from birth. In 15 (18%) children, the voice remained normal. The purpose of their visit is a preventive examination. Dysphonia in the remaining 38 (46%) children appeared during increased vocal load. The structures of the congenital malformations are presented as follows: tissue defects 36 (43%) people, organ defects 34 (41%) people, combined organ-tissue defects 10 (12%) people, neurogenic defects 3 (4%). None of the examined patients had congenital tumors. Hypoplasia or grooves of the vocal folds were diagnosed in 20 (23%) cases in the group of tissue VPR. Nine (11%) patients suffered from arytenoid cartilage dyschronia, and 7 (8%) patients suffered from dysplasia. Organ defects were represented by dystopia or “crossing” of the arytenoid cartilages in 29 (35%) and epiglottis dysgenesis in 5 (6%). Based on the clinical and endoscopic picture of the larynx, we have identified two degrees of dystopia. The first degree was diagnosed in 18 (21%), and the second in 11 (13%) children.

Conclusion. Patients with both tissue and organ cysts are characterized by the formation of nodules, cysts, mucosal hyperplasia, fusiform thickened edge of the vocal cord, chronic laryngitis, hypertrophy of vestibular folds. These changes should be considered as a compensatory and adaptive mechanism in conditions of forced vocalization due to anatomical changes in the larynx.

Keywords: congenital laryngeal anomalies, children, congenital dysphonia, sulcus vocalis, laryngomalacia

For citation: Stepanova YuE. Congenital laryngeal anomalies in childhood. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):605–610.

DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202901

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Степанова Юлия Евгеньевна** – д-р мед. наук, доц., зав. отд. патофизиологии голоса и речи ФГБУ СПб НИИ ЛОР.
E-mail: julia.stepanov@yandex.ru

✉ **Yulia E. Stepanova** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech.
E-mail: julia.stepanov@yandex.ru

Введение

Традиционно проявление симптомов врожденных пороков развития (ВПП) гортани связывают с периодом новорожденности и раннего детского возраста. У ребенка нарушаются дыхательные, голосообразование и разделительная функция гортани. Степень их выраженности может быть различной: от незначительных проявлений до требующих реанимационных мероприятий [1, 2].

Гортань начинает формироваться на ранних этапах эмбриогенеза с конца 4-й недели внутриутробного развития (ВУР) из энтодермы первичной кишки и мезодермы. На передней стенке первичной кишки появляется гортанно-трахеальное выпячивание, по обеим сторонам которого образуются продольные бороздки. Они отделяют гортань и трахею от дорсально лежащего пищевода. Со временем разграничивающая их пищеводно-трахеальная перегородка рассасывается, и гортанно-трахеальная закладка полностью изолируется.

Гортаноглотка развивается из краниального участка закладки и навсегда остается соединением дыхательного и пищеварительного путей. На каудальном конце на 4-й неделе развития образуется расширение, из которого в последующем формируется бронхиальное дерево. На 5-й неделе ВУР на месте будущих черпаловидных хрящей и черпало-надгортанных складок появляются бугорки из скопления мезенхимальной ткани – они ограничивают щелевидное отверстие входа в гортань. Также из мезенхимы 4 и 5-й жаберных дуг развиваются мышцы гортани. Начало их развития относят ко 2-му месяцу ВУР. Следует отметить, что раньше всех развиваются боковые перстневидно-черпаловидные и щитовидно-черпаловидные мышцы. Голосовая мышца окончательно формируется к 7 годам. Иннервацию гортани осуществляют ветви блуждающего и добавочного нервов. Нервные окончания в глубоких слоях слизистой оболочки гортани плода и новорожденного представлены скудно. По мере роста ребенка их количество увеличивается. У 5-недельного эмбриона определяется эпителиальная часть гортани и трахеи, покрытая мезенхимальными клетками, а на 4-м месяце развития появляются зачатки слизистых желез.

Известно, что на 6-й неделе происходит активная облитерация просвета гортани эпителием, но с 7–8-й недели начинается обратный процесс – резорбция. Если в силу каких-либо причин эта закономерность нарушается, то формируется врожденный стеноз развития гортани [1, 3].

Развитие ВПП может иметь различное происхождение: во-первых, передаваться из поколения в поколение по доминантному и рецессивному типу наследования генных мутаций; во-вторых, иметь экзогенное происхождение, когда причиной формирования пороков становятся различные тератогенные факторы [1, 2].

ВПП гортани достаточно сложно диагностировать и систематизировать. В настоящее время врачи-оториноларингологи используют классификацию ВПП гортани и трахеи, предложенную Э.А. Цветковым. Автор выделил четыре группы пороков развития гортани: органические, тканевые, врожденные опухоли (гамартомы) и нейрогенные пороки развития. Кроме этого автор отмечал, что они могут быть как изолированными, так и сочетанными, т.е. органо-тканевыми.

Под тканевыми (мягкотканевыми) пороками понимают аномалию в строении эпителия или эластического конуса. Это приводит к нарушению течения развития органа (дисхронии), уменьшению структурных единиц (гипоплазии) или увеличению структурных единиц (дисплазии). Тканевые пороки развития гортани составляют от 43 до 83,1% общего числа больных с данной патологией [1, 2, 4, 5].

Дисхрония – это ускоренное старение тканевых элементов или незрелость тканей органа, которую в клинической практике принято называть ларингомалацией. Выделяют три типа ларингомалации: надгортанный, аритеноидный и смешанный [5].

Принято считать, что ларингомалация встречается в раннем детском возрасте. Этот тканевый порок является наиболее частой причиной стридора у новорожденных и требует участия в лечении не только педиатров, но и ЛОР-хирургов [2]. Известно, что среди тканевых ВПП гортани 74% приходилось на ларингомалацию. Но симптомы ларингомалации присутствуют не только в детском возрасте. У взрослых пациентов с ларингомалацией диагностирован коллапс надскладковых структур во время физической нагрузки [2, 6].

Другой причиной стридора у детей могут быть односторонние и двусторонние парезы [7]. По мнению R. Berkowitz (2007 г.), врожденный двусторонний паралич гортани является самой частой причиной стридора новорожденных, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии. Около 50% этих больных нуждаются в наложении трахеостомы. Следует отметить, что врожденные параличи гортани занимают второе место среди ВПП с выраженной дыхательной недостаточностью. Кроме этого, у детей раннего возраста наблюдаются врожденные стенозы подголосового отдела гортани, врожденные кисты и мембраны гортани, которые проявляются нарушением голоса и дыхания [1, 6–11].

К гипоплазиям относятся бороздки голосовых складок, или sulcus vocalis, при гистологическом исследовании которых выявляется непосредственное прикрепление эпителия к голосовой связке. Эти изменения сопровождаются увеличением натяжения базальной мембраны, а количество эластических и коллагеновых волокон в lamina propria уменьшается [12, 13]. Ряд авторов считают бороздки малыми анатомическими аномалиями. Сведения о их распространенности как в отечественной, так и в зарубежной литературе немногочисленны и противоречивы. У детей они описаны в единичных работах [4, 5, 14]. Диагностика данной патологии основывается на глубоких клинических знаниях и опыте работы ЛОР-врача с эндоскопической техникой [15–17].

Клинически дисплазию дифференцируют как диффузную и ограниченную. Выделяют соединительнотканную, кистозную, полипозную и смешанную формы.

К органическим или хрящевым порокам относятся врожденные нарушения хрящевой структуры, формирующие каркас органа. В эту группу входят пороки, сопровождающиеся изменением формы хрящей, их утолщением, неправильным сращением (дисгенезией) или смещением органа, его расположением в необычном месте (дистопией).

В структуре органических пороков дисгенезии составляют 18,2%. Чаще других встречается дисгенезия надгортанника, т.е. изменение его формы, раздвоение верхушки или его отсутствие [1].

В 1965 г. профессор А. Митринович-Моджеевская описала асимметрию гортани (дистопию) в виде скрещивания черпаловидных хрящей. Данной патологии часто сопутствовали асимметрия лица и искривление носовой перегородки [5].

Таким образом, на долю органических (хрящевых) пороков приходится от 34,4 до 41%. Врожденные опухоли и нейрогенные пороки развития встречаются с одинаковой частотой – в 6,5% случаев [2, 9, 10].

Клиническое проявление ВПП гортани у детей младшего возраста хорошо известны. Однако у более старших пациентов они менее изучены, вероятно, в силу того, что основное число больных, которые страдали нарушением дыхания, голоса, глотания, уже обследованы и пролечены ранее.

Цель исследования – изучить клинические проявления ВПП у детей старше 6 лет.

Материалы и методы

Обследованы 83 (100%) ребенка с пороками развития гортани в возрасте от 6 до 18 лет ($10,1 \pm 0,6$), которые обра-

Рис. 1. Девочка А., 6 лет.

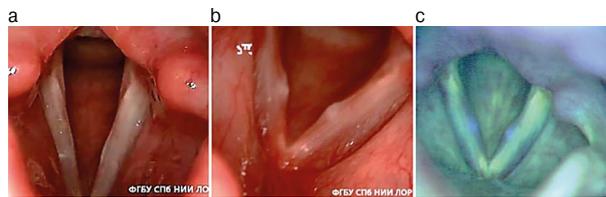
Бороздка правой голосовой складки, узелок левой голосовой складки (дыхание).

**Рис. 2. Мальчик П., 11 лет.**

Двусторонние бороздки голосовых складок (дыхание).



Рис. 3. Девочка А., 15 лет: а – двусторонние бороздки голосовых складок; б – двусторонние кисты голосовых складок заполняют бороздки (видеоэндостробиоскопия); с – двусторонние кисты голосовых складок заполняют бороздки (аутофлуоресцентная эндоскопия).



тились в фониатрическое отделение ФГБУ СПб НИИ ЛОР с 2002 по 2023 г. Число мальчиков – 39 (47%), девочек – 44 (53%). Максимальная заболеваемость детей обоего пола наблюдалась в возрасте 8–12 лет.

Следует отметить, что у всех пациентов данная патология выявлена впервые при обращении к фониатру. Дисфония выражена с рождения у 30 (36%) пациентов. Трое детей также предъявляли жалобы на затрудненное дыхание с рождения. У 15 (18%) детей голос оставался нормальным, цель их визита – профилактический осмотр. Дисфония у оставшихся 38 (46%) детей появилась во время повышенной голосовой нагрузки.

Консультация детей в фониатрическом отделении старше 6 лет обусловлена необходимостью осмотра гортани видеоэндостробиоскопической техникой, так как начиная примерно с этого возраста ребенок может достаточно осознанно принимать участие в осмотре, выполнять указания врача, пропеть гласный звук «И», а затем спокойно дышать. Именно длительная фонация необходима для проведения видеоэндостробиоскопии гортани. В дальнейшем дети занимались с фонопедом постановкой фонационного дыхания и осваивали специальные упражнения для восстановления голосовой функции, что значительно затруднено у детей более младшего возраста.

Критерии включения пациентов в исследование:

- анатомические изменения гортани, которые сопровождались нарушением голосовой функции с рождения;
- анатомические изменения гортани, которые сопровождались нарушением голосовой функции и дыхания с рождения;
- анатомические изменения гортани, которые не сопровождались нарушением голосовой функции с рождения, но дисфония появилась на фоне повышенной голосовой нагрузки: занятия хором (вокалом), спортивные тренировки, обучение в театральной студии и т.д.;
- анатомические изменения гортани у детей и подростков, обратившихся к фониатру с целью профилактического осмотра при поступлении в музыкальную школу, хоровой коллектив, музыкальный колледж. Жалобы на нарушения голосовой функции отсутствовали;
- пациенты в возрасте не младше 6 и не старше 18 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- реанимационные мероприятия при рождении, операции под эндотрахеальным наркозом.

Все больные разделены на четыре группы:

- 1) тканевые ВПР – 36 (43%) человек;
- 2) органные ВПР – 34 (41%) человека;
- 3) сочетанные органно-тканевые ВПР – 10 (12%) человек;
- 4) нейрогенные ВПР – 3 (4%) человека.

Ни у кого из обследованных пациентов не выявлено врожденных опухолей.

Для диагностики заболеваний гортани использовали видеоэндоскопию и видеоэндостробиоскопию жестким эндоскопом, аутофлуоресцентную эндоскопию. Если осмотр

гортани вызывал затруднения вследствие выраженного глоточного рефлекса, ригидного надгортанника, неопределенного строения и соотношения анатомических элементов гортани, то выполняли видеофибрларингоскопию.

Результаты

Тканевые пороки развития гортани (гипоплазия, дисхрония, дисплазия)

В этой группе в 20 (23%) случаев диагностировали гипоплазию или бороздки голосовых складок. Дисхронией черпаловидных хрящей страдали 9 (11%) пациентов, а дисплазией – 7 (8%).

Голос пациентов с бороздками голосовых складок являлся тусклым, отсутствовали звонкость и модуляции. При видеоэндоскопическом исследовании бороздка представляла тонкое или более широкое продольное углубление (ступеньку) на медиальном крае голосовой складки (рис. 1).

У 17 (20%) детей бороздки занимали всю длину голосовой складки, а в 3 (3%) случаях ограничивались частью голосовой складки. Бороздку правой голосовой складки диагностировали у 6 (7%), а левой – у 8 (9%) детей.

Односторонняя локализация патологического процесса присутствовала в 14 (16%) случаях, а двусторонняя – у 6 (7%) детей (рис. 2).

При сборе анамнеза выявлено, что 2 пациента имели наследственную предрасположенность. ВПР в одном наблюдении проявился бороздкой левой голосовой складки у мальчика, а у его матери – аналогичными изменениями правой голосовой складки, в другом – двусторонней локализацией бороздок у девочки и ее матери.

Оценка видеоэндоскопической картины показала, что у всех пациентов колебания асимметричные, нерегулярные, амплитуда уменьшена, слизистая волна отсутствовала или останавливалась на бороздке, фаза контакта как в головном, так и грудном регистре отсутствовала.

Двусторонние бороздки необходимо дифференцировать с функциональной дисфонией по гипотонусному типу. Для обоих заболеваний характерна овальная или треугольная фонационная щель. Однако правильно интерпретировать клиническую картину можно только после осмотра гортани при фонации и в момент входа, когда голосовые складки максимально отведены и натянуты. На противоположной голосовой складке с бороздкой у всех пациентов обнаружили различную выраженности патологические изменения: брюшковидную гипертрофию или отек свободного края, а также полип, узелки, кисту. У 4 (5%) детей с односторонней локализацией бороздки в фонации принимали участие вестибулярные складки. Они находились в состоянии гиперфункции.

У 15-летней пациентки с двусторонними бороздками на фоне длительной подготовки к поступлению в музыкальный колледж выявлена гипертрофия верхней поверхности слизистой оболочки, а над бороздками образовались кисты (рис. 3).

Перечисленные изменения следует расценивать как компенсаторно-приспособительные. Их появлению способствовала работа голосовых складок в условиях форсированного голосообразования. Благодаря этим образованиям голосовые складки максимально приближались друг к другу, голосовая щель уменьшалась, что значительно облегчало голосовую подачу.

Дисхрония черпаловидных хрящей известна как один из вариантов ларингомалации. Девять (11%) детей обратились с жалобами на дисфонию, которая появилась при увеличении голосовой нагрузки: дополнительных занятиях хором или вокалом, смене педагога по вокалу и репертуара, который оказался неудобен для исполнения. Следует отметить, что никто из пациентов и их родителей не предъявлял жалобы на нарушение дыхания как в период раннего детского возраста, так и на момент осмотра. У всех пациентов выявлен аритеноидный тип ларингомалации.

Клиническая картина гортани выглядела следующим образом. В момент вдоха черпаловидные хрящи смещались латерально. Одновременно с этим верхушки черпаловидных хрящей и клиновидные хрящи западали в просвет гортани. Во время фонации они совершали незначительную экскурсию вверх и вновь западали при дыхании, т.е. наблюдался их коллапс. Этот симптом мы назвали «пляска черпаловидных хрящей» [5]. Один из вариантов дисхронии черпаловидных хрящей представлен на рис. 4.

Следует отметить, что в группе детей с дисхронией у 6 (7%) пациентов выявлены узелки голосовых складок, а у 3 (4%) – проявления физиологической мутации, т.е. сниженный тонус голосовых складок.

Дисплазия гортани у 7 (8%) обследованных пациентов проявилась врожденным полипом гортани, избытком слизистой оболочки черпаловидных хрящей или надгортанника и мембраной гортани.

Дисплазию гортани в виде врожденного полипа диагностировали во время профилактического осмотра хорового коллектива у 1 (1%) девочки 12 лет, которая не жаловалась на нарушение голосовой функции и хорошо пела. Из анамнеза известно о множественных пороках развития у ребенка: удвоении левой почки, шестипалости рук и ног. Психомоторное и интеллектуальное развитие пациентки соответствовали возрасту. Эндоскопическое исследование гортани выявило, что над левой голосовой складкой расположено округлое образование розового цвета, которое наполовину ее закрывало. Образование располагалось на дубликатуре слизистой оболочки левой вестибулярной складки. В центре вестибулярной складки сформировалось отверстие, через которое выделялся эндоларингеальный секрет гортанного желудочка. Во время фонации полип частично прикрывал обе голосовые складки, при дыхании смещался латерально и не мешал их осмотру. Голос звонкий, громкий (рис. 5).

Учитывая то, что ребенок перенес множественные операции по поводу лечения врожденной патологии, родители от удаления образования гортани отказались.

Дисплазию черпаловидных хрящей и надгортанника (избыточное образование слизистой оболочки) диагностировали у 5 (6%) пациентов (рис. 6).

Никто из пациентов этой группы не предъявлял жалоб на нарушение голосовой функции. Выявленные изменения оказались диагностической находкой.

Тонкая мембрана в передней комиссуре выявлена у 1 (1%) мальчика с хроническим ларингитом, который страдал осиплостью с рождения. В анамнезе отсутствовали сведения о перенесенной операции, интубации или других вмешательствах.

Таким образом, тканевые пороки развития гортани встретились у детей раннего возраста и оказались многообразными в своих клинических проявлениях.

Рис. 4. Мальчик Р., 9 лет. Дисхрония черпаловидных хрящей (ларингомалация 2-го типа), узелки голосовых складок: а – дыхания; б – фонация.

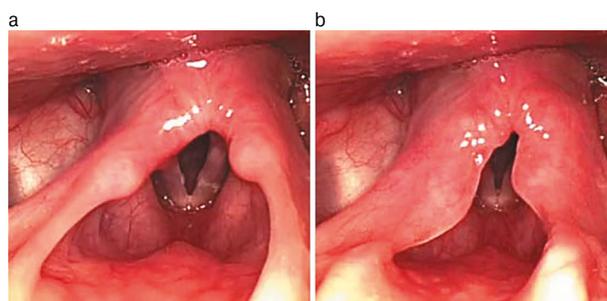


Рис. 5. Девочка К., 12 лет. Врожденный полип гортани: а – фонация; б – дыхание.

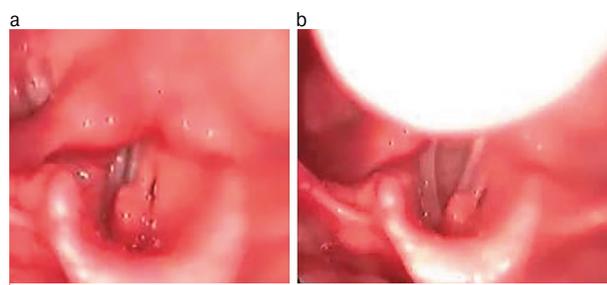
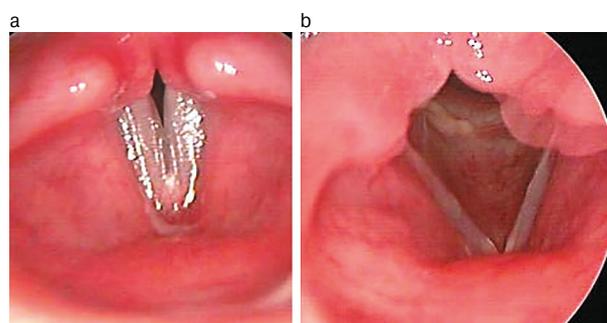


Рис. 6. Мальчик Д., 8 лет. Дисплазия слизистой оболочки черпаловидных хрящей: а – фонация; б – дыхание.



Органные пороки развития гортани

Органные пороки развития представлены дистопией, или «перекрестом», черпаловидных хрящей у 29 (35%) пациентов, дисгенезией надгортанника – у 5 (6%) детей.

Дистопия черпаловидных хрящей сочеталась с дистопией клиновидных хрящей и черпало-надгортаннных складок.

Исходя из клинико-эндоскопической картины гортани, нами выделены две степени дистопии. Первая степень диагностирована у 18 (22%), а вторая – у 11 (13%) детей. Для дистопии 1-й степени характерны следующие проявления: в момент фонации черпаловидный и клиновидный хрящи одной половины гортани выступали в ее просвет, но не заходили за срединную линию. Черпало-надгортанная складка той же половины располагалась более перпендикулярно относительно голосовой щели, чем противоположная. В момент вдоха черпаловидные и клиновидные хрящи размещались симметрично относительно срединной линии гортани, при этом сохранялась некоторая асимметричность в расположении черпало-надгортаннных складок (рис. 7).

Для дистопии 2-й степени характерна иная картина. Во время фонации черпаловидный и клиновидный хрящи, выступающие в просвет гортани, заходили за ее срединную

Рис. 7. Девочка М., 8 лет. Дистопия черпаловидных хрящей 1-й степени, узелки голосовых складок: *a* – фонация; *b* – дыхание.

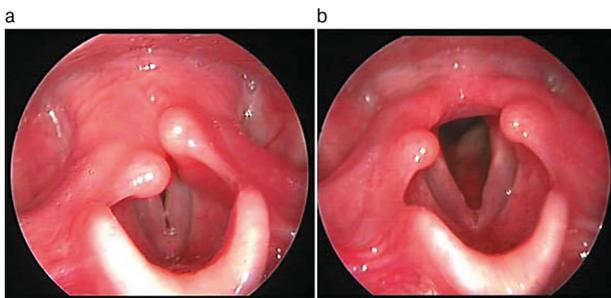


Рис. 8. Мальчик Ж., 17 лет. Дистопия черпаловидных хрящей 2-й степени, хронический ларингит: *a* – фонация; *b* – дыхание.

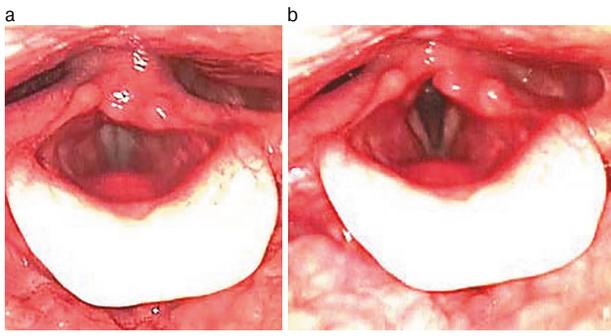
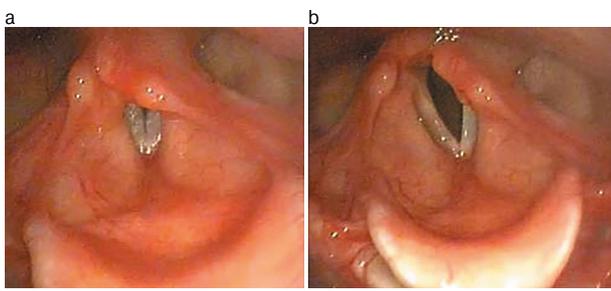


Рис. 9. Девочка О., 7 лет. Врожденный паралич гортани: *a* – фонация; *b* – дыхание.



линию, и закрывали заднюю треть голосовых складок. При дыхании они располагались симметрично, однако сохранялась асимметрия черпало-надгортанных складок (рис. 8).

Дистопия черпаловидных хрящей проявилась не только их асимметричным расположением, но и изменением показателей вибраторного цикла. Колебания голосовых складок у всех пациентов имели асимметричный, нерегулярный характер. В силу перечисленных анатомических особенностей пациенты оказались вынуждены использовать форсированную фонацию, что приводило к изменениям голосовых складок: гипотонусу – у 10 (12%) человек, узелкам голосовых складок – у 8 (10%), хроническому ларингиту – у 5 (6%), ретенционной кисте голосовой складки – у 1 (1%).

Только у 5 (6%) пациентов голосовые складки оставались интактными. Перечисленные изменения голосовых складок являлись компенсаторно-приспособительными, так как способствовали их смыканию и облегчали фонацию.

Дистопию черпаловидных хрящей необходимо дифференцировать с анкилозом черпаловидного сустава, а в некоторых случаях – с параличом голосовой складки. Дифференциальным отличием дистопии от анкилоза являлась нормальная подвижность черпаловидного хряща во время

дыхания, т.е. их симметричное расположение относительно срединной линии гортани.

При парезе голосовой складки так же, как и при анкилозе, черпаловидный хрящ неподвижен при дыхании и фонации, ротирован на стороне пареза, но в отличие от дистопии в момент вдоха он не менял своего положения.

Дисгенезия надгортанника встретилась у 5 (6%) детей и проявилась расщеплением верхушки надгортанника у 2 детей и свернутым «трубочкой» надгортанником еще у 3.

Сочетанные органно-тканевые пороки развития гортани

Сочетанные органно-тканевые ВПР у 4 (5%) детей клинически проявились дистопией черпаловидных хрящей и дисплазией надгортанника, дистопией черпаловидных хрящей и дисплазией слизистой черпаловидных хрящей – у 3 (4%), дисгенезией надгортанника и дисхронией черпаловидных хрящей – у 2 (2%), гипоплазией голосовых складок, дистопией черпаловидных хрящей и мембраной передней комиссуры гортани – у 1 (1%).

У 1 пациента дисплазия надгортанника имела вид подушковидного выпячивания слизистой на гортанной поверхности. У 2 детей с сочетанными пороками выявлены хронический ларингит и узелки голосовых складок.

Нейрогенные ВПР гортани

У 3 (4%) детей с рождения наблюдали нарушение голосовой функции и дыхания при физической нагрузке. Врожденный паралич голосовой складки диагностирован у мальчика 6 лет с хромосомным заболеванием – синдромом Эдвардса. Парализованная голосовая складка находилась в латеральном положении, а голос ребенка отличался резко выраженной охриплостью.

Еще у 2 девочек диагностировали паралич правой и левой половин гортани (рис. 9).

Парамедианное положение голосовой складки оказалось оптимальным для голосовой и дыхательной функций. Плотное смыкание голосовых складок достигалось максимальным приведением здоровой половины гортани к парализованной. Одышка наблюдалась только во время игр.

Заключение

Диагностика ВПР гортани у детей является сложной задачей для оториноларингологов. Развитие и внедрение видеоэндоскопической техники внесли значительный вклад в понимание анатомических изменений гортани, обусловленных ВПР. Традиционно пороки развития гортани связывают с периодом новорожденности. Основным симптомом является стридор. Он может быть вызван различными ВПР, такими как параличи односторонние и двусторонние, кисты, мембраны, стенозы гортани. Но чаще всего причиной становится ларингомалиция. У детей старше 6 лет основной жалобой является дисфония – нарушение голосовой функции. Этот симптом может появиться как в период новорожденности, так и несколько позже – на фоне повышенной голосовой нагрузки. У 1/3 детей дисфония оказалась выражена с рождения – у 36% пациентов, но обратились они к фониадру значительно позже. У 18% детей голос оставался нормальным, а выявленные ВПР оказались диагностической находкой у пациентов, которые консультировались с целью профилактического осмотра, преимущественно по совету вокального педагога. Дисфония у оставшихся 46% детей появилась на фоне повышенной голосовой нагрузки: занятий хором, вокалом, шумными спортивными играми.

Количество тканевых и органических пороков развития гортани было примерно одинаковым: тканевые ВПР – 43%, органические ВПР – 41%. Самыми сложными для диагностики являлись сочетанные органно-тканевые пороки у 12% пациентов. На долю нейрогенных ВПР пришлось 4%.

У всех детей выявлен односторонний паралич гортани. Ни у кого из обследованных пациентов не диагностирована опухоль гортани. Несмотря на анатомические изменения гортани, характерные для ВПР, пациенты сформировали компенсаторно-приспособительные механизмы фонации на фоне форсированной манеры голосообразования, которые помогали сближению и смыканию голосовых складок: узелки, кисты, гипертрофия края и поверхности голосовых складок. Врач при осмотре не должен акцентировать свое внимание только на этих образованиях. Следует оценивать анатомо-функциональное состояние гортани в целом, чтобы не пропустить ВПР. Согласно выявленным анатомическим изменениям гортани детям с ВПР не следует рекомендовать повышенную голосовую нагрузку, связанную с занятиями хором или вокалом. Также пациенту и его родителям необходимо учитывать особенности гортани ребенка при выборе профессий, связанных с большой голосовой нагрузкой.

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

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

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

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных и фотографий.

Consent for publication. The author obtained written consent from the patients' legal representatives to analyze and publish medical data and photographs.

Литература/References

1. Цветков Э.А. Пороки гортани и трахеи у детей. СПб.: Сотис-Лань, 1999 [Tsvetkov EA. Poroki gortani i trakhei u detei. Saint Petersburg: Sotiss-Lan', 1999 (in Russian)].

- Захарова М.Л., Павлов П.В. Врожденные пороки развития гортани у детей. *Российская оториноларингология*. 2017;1:31-5 [Zakharova ML, Pavlov PV. Congenital larynx diseases in children. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2017;1:31-5 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2017-1-31-35
- Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Медиа, 2010; с. 832 [Mutovin GR. Klinicheskaiа genetika. Genomika i proteomika nasledstvennoi patologii: ucheb. posobie. 3-e izd., pererab. i dop. Moscow: GeotarMedia, 2010; p. 832 (in Russian)].
- Степанова Ю.Е. Дисфонии у детей и подростков. *Российская оториноларингология*. 2004;6:41-4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34879108>. Ссылка активна на 02.07.2024 [Stepanova YuE. Dysphonia in children and adolescents. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2004;6:41-4. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34879108>. Accessed: 02.07.2024 (in Russian)].
- Степанова Ю.Е., Цветков Э.А. Врожденные пороки развития гортани у детей и подростков. *Российская оториноларингология*. 2003;5:198-200. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34879095>. Ссылка активна на 02.07.2024 [Stepanova YuE, Tsvetkov EA. Congenital anomalies of the larynx in children and adolescents. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2003;5:198-200. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34879095>. Accessed: 02.07.2024 (in Russian)].
- Cotton RT, Prescott CAJ. Congenital anomalies of the larynx. In: *Practical Pediatric Otolaryngology*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999.
- Berkowitz RG. Natural history of tracheostomy-dependent idiopathic congenital bilateral vocal fold paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(4):649-52. DOI:10.1016/j.otohns.2006.11.050
- Ahmad SM, Soliman AMS. Congenital anomalies of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2007;40(1):177-91.
- Hasniah AL, Asiah K, Mariana D. Congenital bilateral vocal cord paralysis. *Med J Malaysia*. 2006;61(5):626-9.
- Nicollas R, Triglia JM. The anterior laryngeal webs. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(5):877-88.
- Захарова М.Л., Павлов П.В., Алексеева Л.Б. Врожденная киста гортани у младенца. *Российская оториноларингология*. 2016;1:117-20 [Zakharova ML, Pavlov PV, Alekseeva LB. Congenital laryngeal cyst in an infant. *Rossiiskaia Otorinolaringologiya*. 2016;1:117-20 (in Russian)]. DOI:10.18692/1810-4800-2016-1-117-120
- Sato K, Hirano M. Electron microscopic investigation of sulsus vocalis. *Ann Otol Rinol Laryngol*. 1998;107(1):56-60.
- Abitbol J. Atlas of laser voice surgery. San Diego: Singular, 1995.
- Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты. М.: Дипак, 2013 [Vasilenko YuS. Golos. Phoniatricheskie aspekty. Moscow: Dipak, 2013 (in Russian)].
- Степанова Ю.Е., Готовьякина Т.В., Махоткина Н.Н. Важность своевременной диагностики заболеваний гортани при первичном осмотре врачом-оториноларингологом. *Медицинский совет*. 2018;(20):58-64 [Stepanova YuE, Gotovyakhina TV, Makhotkina NN. Importance of timely diagnosis of diseases of the larynx during initial examination performed by an otorhinolaryngologist. *Meditsinskii Sovet*. 2018;(20):58-64 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-20-58-64
- Hirano M, Bless DM. Videostroboscopic examination of the larynx. San-Diego: Singular, 1993.
- Степанова Ю.Е. Инновационные эндоскопические технологии в диагностике заболеваний гортани у взрослых и детей. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(6):41-5 [Stepanova YuE. Innovative endoscopic technologies in the diagnosis of laryngeal diseases in adults and children. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2020;85(6):41-5 (in Russian)]. DOI:10.17116/otorino20208506141

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024

Терапевтический потенциал мезенхимных стволовых клеток и выделенных из них внеклеточных везикул при туберкулезе различных локализаций

В.В. Шумко^{1,2}, А.И. Горелов², А.Н. Ремезова¹, Я.Г. Иванова^{✉2}, А.Н. Муравьев^{1,3}, Н.М. Юдинцева⁴, Т.И. Виноградова¹, А.А. Горелова^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Экспериментальные и клинические исследования с применением клеточной терапии, в которой мезенхимные стволовые клетки (МСК) и их производные – внеклеточные везикулы (ВВ) – применяют как один из компонентов лечения, пользуются большой популярностью. Действие МСК опосредовано выделением ВВ, которые играют непосредственную роль в осуществлении нескольких важных биологических процессов, таких как ангиогенез, клеточная пролиферация, модуляция воспалительного процесса и иммунного ответа, ингибирование клеточного апоптоза и др. Описанные свойства МСК и ВВ, выделенных из МСК, представляют интерес в лечении туберкулезной инфекции, неотъемлемую часть патогенеза которой составляют формирование специфических гранулем и образование фиброза.

Ключевые слова: туберкулез, внеклеточные везикулы, мезенхимные стволовые клетки

Для цитирования: Шумко В.В., Горелов А.И., Ремезова А.Н., Иванова Я.Г., Муравьев А.Н., Юдинцева Н.М., Виноградова Т.И., Горелова А.А. Терапевтический потенциал мезенхимных стволовых клеток и выделенных из них внеклеточных везикул при туберкулезе различных локализаций. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):611–614. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202668

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in tuberculosis of various localizations: A review

Veronika V. Shumko^{1,2}, Andrei I. Gorelov², Anna N. Remezova¹, Yanina G. Ivanova^{✉2}, Alexandr N. Muraviov^{1,3}, Natalia M. Yudiniceva⁴, Tatiana I. Vinogradova¹, Anna A. Gorelova^{1,2}

¹Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁴Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Experimental and clinical studies using cell therapy are very popular. Mesenchymal stem cells (MSCs) and stem cell-derived extracellular vesicles (EV) are used as one of the components of therapy in these researches. The action of MSCs is mediated by the release of EV which play a direct role in the implementation of several important biological processes: angiogenesis, proliferation, modulation of the inflammatory process and immune response, inhibition of cellular apoptosis, etc. These properties of MSCs and stem cell-derived EV are of interest in the treatment of tuberculosis infection, because an integral part of the pathogenesis of tuberculosis is the creation of specific granulomas and the formation of fibrosis.

Keywords: tuberculosis, extracellular vesicles, mesenchymal stem cells

For citation: Shumko VV, Gorelov AI, Remezova AN, Ivanova YaG, Muraviov AN, Yudiniceva NM, Vinogradova TI, Gorelova AA. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in tuberculosis of various localizations: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):611–614. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202668

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Иванова Янина Георгиевна** – ординатор каф. госпитальной хирургии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: ivanova.yana803@gmail.com

Шумко Вероника Викторовна – стажер ФГБУ СПбНИИФ, студентка мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Горелов Андрей Игоревич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной хирургии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Ремезова Анна Николаевна – аспирант, мл. науч. сотр. ФГБУ СПбНИИФ

Муравьев Александр Николаевич – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБУ СПбНИИФ, доц. каф. хирургических болезней ЧОУ ВО СПбМСИ

✉ **Yanina G. Ivanova** – Resident, Saint Petersburg State University.
E-mail: ivanova.yana803@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4885-8095

Veronika V. Shumko – Intern, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Student, Saint Petersburg State University. ORCID: 0009-0008-6843-1145

Andrei I. Gorelov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-2858-5317

Anna N. Remezova – Graduate Student, Res. Assist., Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID: 0000-0001-8145-4159

Alexandr N. Muraviov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg Medico-Social Institute. ORCID: 0000-0002-6974-5305

Введение

За последние десятилетия среди современных направлений развития экспериментальной медицины большую распространённость получили исследования, в ходе которых при различных заболеваниях применяли как клеточную терапию, так и лечение внеклеточными везикулами (ВВ). В целом ряде исследований клеточная терапия мезенхимными стволовыми клетками (МСК), а также ВВ, выделенными из МСК, показала эффективность при различных патологиях органов и систем. Регенераторный и противовоспалительный эффекты отмечены при терапии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [1–4], сердечно-сосудистой системы [5–8], опорно-двигательного аппарата [9–12], мочеполовой системы [13–19], а снижение образование фиброза выявлено при патологии печени [20]. Приведенные свойства МСК и ВВ представляют интерес для лечения туберкулезной инфекции, которая и в настоящее время остается смертельно опасным заболеванием. По предварительным оценкам распространённость туберкулеза во многих странах значимо превышает его выявляемость [21]. Разработанные и внедренные в практику методы профилактики направлены в основном на лиц из групп риска и не демонстрируют значимую эффективность, поэтому закономерной проблемой остается лечение на поздних стадиях, когда применение лишь лекарственной терапии недостаточно и большинству пациентов требуется проведение хирургического лечения [22, 23]. Соответственно, ввиду специфики процесса и его возбудителя остаются актуальными поиск новых вспомогательных методов лечения и внедрение их в практику.

Понятия о МСК, ВВ и их свойствах

МСК – плюрипотентные клетки-предшественницы, использующие различные механизмы поддержания собственной популяции и обладающие при воздействии определенных факторов способностью к дальнейшей дифференцировке в хрящевую, костную или жировую ткань. Они являются наиболее широко используемым в составе трансплантационной терапии типом клеток вследствие относительной легкости выделения и получения культуры [24].

МСК интенсивно секретируют факторы, влияющие на регенеративные процессы, ингибируют развитие фиброза и апоптоза, стимулируют ангиогенез, интенсифицируют митоз и последующую дифференцировку репаративных клеток [20, 25]. Исследователи обнаружили, что МСК проявляют регенераторный потенциал посредством синтеза и выделения ВВ [26]. Обработка поврежденных тканей средой, в которой содержалась их клеточная культура, сопоставима по эффективности с трансплантацией МСК [24]. Следовательно, ВВ, выделенные из МСК, играют непосредственную роль в осуществлении нескольких биологических процессов, таких как ангиогенез, клеточная пролиферация, модуляция воспалительного процесса и иммунного ответа, ингибирование клеточного апоптоза [14, 25, 27, 28].

Помимо положительных свойств системного введения МСК выявлены ограничения использования клеточной терапии, что обусловлено отсутствием стандартов выделения, культивирования МСК и развивающихся нежелательных реакций при их применении. Так, L. Joshi и соавт. (2015 г.) обнаружили некоторые проблемы, связанные с применением МСК в качестве компонента системной противотуберкулезной терапии (ПТТ), в частности необходимость

большого количества клеток для трансплантации, выбор точного времени для введения МСК, иммунные реакции реципиента, несмотря на то что клинические исследования (КИ) проводят с использованием аутологичных МСК [29]. ВВ, опосредующие регенераторные свойства МСК, обладают рядом отличительных качеств, дающих преимущество перед МСК, среди которых пониженная иммуногенность и способность защитить внутривезикулярное содержимое от воздействия иммунной системы.

Широкий круг исследований направлен на изучение эффективности схем лечения, где ВВ используют как основной компонент терапии или в качестве дополнения. ВВ – гетерогенная группа везикул, которые покрыты оболочкой из бислоя фосфолипидов и содержат активные белки, липиды и различные типы генетического материала. Большинство клеток организма обладают способностью производить и секретировать ВВ, которые являются посредниками межклеточной коммуникации, а после высвобождения во внеклеточную среду воздействуют на клетки-реципиенты посредством паракриной и эндокриной регуляций [30]. Описанные свойства ВВ представляют интерес в лечении заболеваний дыхательной системы.

МСК и ВВ во фтизиатрии

Экспериментальные работы доказали, что везикулы, выделенные из МСК, сдерживают активное развитие воспаления в легочной ткани, а также улучшают легочную функцию при различных патологиях дыхательных путей [31–34]. В отношении туберкулезной инфекции Y. Schwartz и соавт. (2016 г.) продемонстрировано, что МСК обладают двояким действием: наивные клетки способствуют индукции воспалительного специфического процесса, в то время как культивированные на специальной среде стволовые клетки обладают противоинфекционными свойствами в отношении микобактерий. Таким образом, МСК способны оказывать противоположные эффекты на течение специфического инфекционного процесса в зависимости от совокупности факторов (условий культивирования клеток, происхождения стволовых клеток, дозы, способа введения и др.) [35].

T. Nenasheva и соавт. (2017 г.) проанализировали биораспределение МСК и местные иммуномодулирующие эффекты трансплантации МСК у здоровых и инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) мышей. Установлено, что после внутривенной инъекции МСК накапливались преимущественно в легочной ткани в виде клеточных агрегатов в стенках альвеол. В легких неинфицированных мышей при введении МСК значимо увеличилась доля интерферона γ , CD4+ (Т-клеток) лимфоцитов и дендритных клеток, местная продукция цитокинов 2-го типа и хемокинов, в то время как у инфицированных мышей МСК не оказали влияния на функцию Т-клеток и уровень маркеров воспаления [36]. N. Jain и соавт. (2020 г.) отметили, что МСК могут защитить МБТ от бактериостатического и бактерицидного действия противотуберкулезных препаратов. Оказываясь внутри МСК, микобактерии сохраняют способность к активному внутриклеточному росту и размножению, при этом МБТ лучше адаптируется к ПТТ с помощью ряда белков: AVCC1, AVCG2 и H+–атфазы вакуолярного типа, а провоспалительные цитокины интерферона γ и фактора некроза опухоли а способны индуцировать интенсивному росту микобактерий в МСК [37]. Напротив, M. Aqdas и соавт. (2021 г.), воздействуя

Юдинцева Наталия Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ИИЦ РАН

Виноградова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ СПбНИИФ

Горелова Анна Андреевна – ст. науч. сотр. ФГБУ СПбНИИФ, доц. каф. госпитальной хирургии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Natalia M. Yudiniceva – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-7357-1571

Tatiana I. Vinogradova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID: 0000-0002-5234-349X

Anna A. Gorelova – Senior Res. Officer, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Assoc. Prof., Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-7010-7562

на данный механизм сохранения МБТ, провели исследование, в котором при культивировании МСК (в условиях модуляции их активности с помощью толл-подобного рецептора 4 и гена NOD-2х) и обратном введении их экспериментальным мышам, зараженным туберкулезом, наблюдали положительные эффекты. Модулированные с помощью толл-подобного рецептора 4 и гена NOD-2х МСК активировали секрецию провоспалительных цитокинов, значительно снижали внутриклеточную выживаемость МБТ [38].

М. Taghavi-Farahabadi и соавт. (2020 г.) перед проведением своего эксперимента отметили, что ранее исследовано положительное влияние МСК на защитную функцию нейтрофилов при хронических гранулематозных заболеваниях, при которых нарушается выработка активных форм кислорода. Исследователи изучили влияние ВВ, выделенных из МСК, на функционирование и апоптоз нейтрофилов у пациентов с хроническими гранулематозными заболеваниями. В ходе эксперимента установлено, что ВВ, выделенные из МСК, улучшили способность нейтрофилов к фагоцитозу и выработке активных форм кислорода, но при этом у больных, в отличие от здоровых доноров, они снижали содержание жизнеспособных нейтрофилов [39].

Туберкулез легких. В.В. Ерохин и соавт. (2008 г.) провели КИ и изучили влияние системного введения аутологичных МСК при комплексной ПТТ 27 больных деструктивными формами туберкулеза легких, резистентными к лекарственной терапии, в том числе 15 пациентов со множественной лекарственной устойчивостью. Согласно полученным данным МСК способствовали улучшению течения специфического воспалительного процесса, в частности в 70% случаев через 3–4 мес терапии прекратилось бактериовыделение, в 40% уменьшились объемы полостей, некоторые пациенты достигли полной ремиссии [40]. S. Parida и соавт. (2015 г.) отметили, что клеточная терапия в совокупности с этиологически обусловленным лечением потенциально может стать методом резерва для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [41].

А. Skrahin и соавт. (2014 г.) провели КИ с целью оценки безопасности применения МСК в качестве компонента ПТТ [42], по результатам которого сделан следующий важный вывод: МСК могут быть применены в качестве компонента ПТТ, однако необходимо рассмотреть последующие этапы. Наиболее частыми нежелательными явлениями выступали: среди лабораторных показателей – лейкопения, гиперхолестеринемия; среди клинических показателей – проявления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и диареи. В последующем исследовании А. Skrahin и соавт. (2016 г.) применили терапию аутологичными МСК с целью улучшения исходов лечения у больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью [43]. Проведен анализ результатов лечения 108 пациентов, получавших специфическую ПТТ. У 36 больных получены, культивированы и введены системно МСК, что в результате привело к улучшению клинической и рентгенологической картины.

К. Yan и соавт. (2022 г.) оценили влияние ВВ, выделенных из МСК, на альвеоциты 2-го типа при инфицировании *M. tuberculosis*, причем альвеоциты сначала обрабатывали ВВ, а затем подвергали воздействию МБТ. Введение ВВ предотвратило увеличение выработки провоспалительных цитокинов в альвеоцитах после заражения. Выявлено, что данный эффект ВВ опосредован влиянием на активность miR-20b, поэтому исследователи предположили, что ВВ содержат miR-20b, опосредуя врожденный иммунный ответ и защищая альвеоциты [44].

Туберкулез мочеполовой системы. В работе А.Н. Муравьева и соавт. (2022 г.) на модели туберкулеза мочевого пузыря (МП) у кроликов продемонстрирована эффективность интерстициальной инъекции аутологичных меченых МСК костного мозга на фоне применения стандартной ПТТ [45]. Эксперимент показал, что однократное введение МСК в сли-

зистую оболочку МП уменьшало деформацию его стенки, препятствовало развитию активного воспалительного процесса и фиброза. В 2022 г. проведено исследование, в ходе которого МСК использовали в сочетании с ПТТ при лечении экспериментального туберкулеза почек кроликов [46]. ПТТ начинали проводить на 18-й день после заражения. МСК вводили системно после начала ПТТ. В результате получены данные, указывающие на положительное репаративное влияние МСК: уменьшение площади деструктивного специфического воспаления в почечной паренхиме, постепенное образование зрелой соединительной ткани.

Туберкулез ЦНС. В 2023 г. ученые во главе с Н. Li разработали новый метод лечения туберкулеза ЦНС на основе ВВ, выделенных из МСК костного мозга. В исследовании проводили выделение ВВ, в которые вводили лекарственные молекулы (рифампицин). Целевые экзосомы проявили высокую нацеливающую способность *in vivo*, доставляя к месту развития специфического воспалительного процесса необходимую концентрацию лекарственного препарата [47].

Помимо терапевтических свойств ВВ МСК ученые активно изучают свойства ВВ непосредственно микобактерий туберкулеза. Проведено несколько исследований, в которых показана возможность использования ВВ микобактерий в качестве не только маркера наличия инфекции [48–51], но и вакцины для здоровых людей [52].

Заключение

Установлено, что системное введение ВВ, выделенных из МСК, и непосредственно МСК способствовали повышению эффективности комплексной терапии как туберкулеза легких, так и внелегочных форм (туберкулеза МП, почек, ЦНС) за счет снижения распространенности специфического воспаления, уменьшения его активности и ускорения репаративных процессов в пораженных тканях. Полученные результаты имеют как научную, так и прикладную ценность, поскольку открывают дополнительные возможности в лечении туберкулеза.

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

- Honmou O, Yamashita T, Morita T, et al. Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;203:106565. DOI:10.1016/j.clineuro.2021.106565
- Nakazaki M, Morita T, Lankford KL, et al. Small extracellular vesicles released by infused mesenchymal stromal cells target M2 macrophages and promote TGF- β upregulation, microvascular stabilization and functional recovery in a rodent model of severe spinal cord injury. *J Extracell Vesicles.* 2021;10(11):e12137. DOI:10.1002/jev2.12137

3. Ahn SY, Sung DK, Kim YE, et al. Brain-derived neurotropic factor mediates neuroprotection of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against severe intraventricular hemorrhage in newborn rats. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(3):374-84. DOI:10.1002/sctm.20-0301
4. Warnecke A, Harre J, Staecker H, et al. Extracellular vesicles from human multipotent stromal cells protect against hearing loss after noise trauma in vivo. *Clin Transl Med.* 2020;10(8):e262. DOI:10.1002/ctm.2262
5. Balbi C, Vassalli G. Exosomes: Beyond stem cells for cardiac protection and repair. *Stem Cells.* 2020;38(11):1387-99. DOI:10.1002/stem.3261
6. Loyer X, Zlatanova I, Devue C, et al. Intra-Cardiac Release of Extracellular Vesicles Shapes Inflammation Following Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2018;123(1):100-6. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311326
7. Cheng M, Yang J, Zhao X, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):959. DOI:10.1038/s41467-019-08895-7
8. Mayourian J, Cashman TJ, Ceholski DK, et al. Experimental and Computational Insight Into Human Mesenchymal Stem Cell Paracrine Signaling and Heterocellular Coupling Effects on Cardiac Contractility and Arrhythmogenicity. *Circ Res.* 2017;121(4):411-23. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.310796
9. Gelberman RH, Linderman SW, Jayaram R, et al. Combined Administration of ASCs and BMP-12 Promotes an M2 Macrophage Phenotype and Enhances Tendon Healing. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(9):2318-31. DOI:10.1007/s11999-017-5369-7
10. Shen H, Yoneda S, Abu-Amer Y, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles attenuate the early inflammatory response after tendon injury and repair. *J Orthop Res.* 2020;38(1):117-27. DOI:10.1002/jor.24406
11. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. *Biomaterials.* 2018;156:16-27. DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.11.028
12. Woo CH, Kim HK, Jung GY, et al. Small extracellular vesicles from human adipose-derived stem cells attenuate cartilage degeneration. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1735249. DOI:10.1080/20013078.2020.1735249
13. Zheng J, Wang Q, Leng W, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates tubulointerstitial fibrosis by inhibiting monocyte mobilization in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Mol Med Rep.* 2018;17(6):7701-7. DOI:10.3892/mmr.2018.8848
14. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., и др. Клеточные технологии в реконструктивной хирургии мочевого пузыря. *Медицинский Альянс.* 2015;(1):149 [Orlova NV, Muraviev AN, Vinogradova TI, et al. Kletochnye tehnologii v rekonstruktivnoy khirurgii mochevogo puzrya. *Meditsinskii Alians.* 2015;(1):149 (in Russian)].
15. Grange C, Tritta S, Tapparo M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):4468. DOI:10.1038/s41598-019-41100-9
16. He J, Wang Y, Sun S, et al. Bone marrow stem cells-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(5):493-500. DOI:10.1111/j.1440-1797.2012.01589.x
17. Гусейнова Ф.М., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., и др. Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезом кальпингите. *Медицинский Альянс.* 2017;(3):35-44 [Guseinova FM, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, et al. The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous salpingitis. *Meditsinskii Alians.* 2020;(4):35-44 (in Russian)].
18. Eirin A, Zhu XY, Puranik AS, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation. *Kidney Int.* 2017;92(1):114-24. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.023
19. Bruno S, Chiabotto G, Favaro E, et al. Role of extracellular vesicles in stem cell biology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;317(2):C303-13. DOI:10.1152/ajpcell.00129.2019
20. Yuan QL, Zhang YG, Chen Q. Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Extracellular Vesicles: Potential Therapeutics as MSC Trophic Mediators in Regenerative Medicine. *Anat Rec (Hoboken).* 2020;303(6):1735-42. DOI:10.1002/ar.24186
21. Bohlbro AS, Hvingelby VS, Rudolf F, et al. Active case-finding of tuberculosis in general populations and at-risk groups: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2021;58(4). DOI:10.1183/13993003.00090-2021
22. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol.* 2019;16(10):573-98. DOI:10.1038/s41585-019-0228-9
23. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019;393(10181):1642-56. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30308-3
24. Hur YH, Cerione RA, Antonyak MA. Extracellular vesicles and their roles in stem cell biology. *Stem Cells.* 2020;38(4):469-76. DOI:10.1002/stem.3140
25. Bruno S, Tapparo M, Collino F, et al. Renal Regenerative Potential of Different Extracellular Vesicle Populations Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells. *Tissue Eng Part A.* 2017;23(21-22):1262-73. DOI:10.1089/ten.TEA.2017.0069
26. Baek G, Choi H, Kim Y, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Therapeutics and as a Drug Delivery Platform. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(9):880-6. DOI:10.1002/sctm.18-0226
27. Marar C, Starich B, Wirtz D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression. *Nat Immunol.* 2021;22(5):560-70. DOI:10.1038/s41590-021-00899-0
28. Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases. *Cells.* 2019;8(12). DOI:10.3390/cells8121605
29. Joshi L, Chelluri LK, Gaddam S. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in MDR/XDR Tuberculosis: A Concise Review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015;63(6):427-33. DOI:10.1007/s00005-015-0347-9
30. Yates AG, Pink RC, Erdbrügger U, et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part II: Pathology: Part II: Pathology. *J Extracell Vesicles.* 2022;11(1):e12190. DOI:10.1002/jev2.12190
31. Guo H, Su Y, Deng F. Effects of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Lung Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(2):440-58. DOI:10.1007/s12015-020-10085-8
32. Tieu A, Hu K, Gnyra C, et al. Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles as therapy for acute and chronic respiratory diseases: A meta-analysis. *J Extracell Vesicles.* 2021;10(12):e12141. DOI:10.1002/jev2.12141
33. Dinh PC, Paudel D, Brochu H, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1064. DOI:10.1038/s41467-020-14344-7
34. Maremanda KP, Sundar IK, Rahman I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;385:114788. DOI:10.1016/j.taap.2019.114788
35. Schwartz YS, Belogorodtsev SN, Filimonov PN, et al. BCG infection in mice is promoted by naive mesenchymal stromal cells (MSC) and suppressed by poly(A:U)-conditioned MSC. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;101:130-6. DOI:10.1016/j.tube.2016.09.005
36. Nenasheva T, Nikolaev A, Diyanov D, et al. The introduction of mesenchymal stromal cells induces different immunological responses in the lungs of healthy and M. tuberculosis infected mice. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178983. DOI:10.1371/journal.pone.0178983
37. Jain N, Kalam H, Singh L, et al. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to Mycobacterium tuberculosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):3062. DOI:10.1038/s41467-020-16877-3
38. Aqdas M, Singh S, Amir M, et al. Cumulative Signaling Through NOD-2 and TLR-4 Eliminates the Mycobacterium Tuberculosis Concealed Inside the Mesenchymal Stem Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:669168. DOI:10.3389/fcimb.2021.669168
39. Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Mahdavi SA, et al. Improving the function of neutrophils from chronic granulomatous disease patients using mesenchymal stem cells' exosomes. *Hum Immunol.* 2020;81(10-11):614-24. DOI:10.1016/j.humimm.2020.05.009
40. Ерохин В.В., Васильева И.А., Конопляников А.Г., и др. Системная трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2008;(10):3-6 [Erokhin VV, Vasil'eva IA, Konopliannikov AG, et al. Systemic transplantation of autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2008;(10):3-6 (in Russian)].
41. Parida SK, Madansei R, Singh N, et al. Cellular therapy in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;32:32-8. DOI:10.1016/j.ijid.2015.01.016
42. Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):108-22. DOI:10.1016/S2213-2600(13)70234-0
43. Skrahin A, Jenkins HE, Hurevich H, et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2016;4:21-7. DOI:10.1016/j.jctube.2016.05.003
44. Yan K, Xu G, Li Z. MicroRNA-20b carried by mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protects alveolar epithelial type II cells from Mycobacterium tuberculosis infection in vitro. *Infect Genet Evol.* 2022;101:105292. DOI:10.1016/j.meegid.2022.105292
45. Муравьев А.Н., Орлова Н.В., Горелова А.А., и др. Возможности тканевой инженерии и клеточных технологий в коррекции патологии органов мочевыделительной системы: анализ литературы и собственный опыт. *Медицинский Альянс.* 2022;10(4):79-86 [Muraviev AN, Orlova NV, Gorelova AA, et al. Tissue engineering and cell technologies: how these can help in correction of urinary system pathologies. Literature review and own experience. *Meditsinskii Alians.* 2022; 10(4):79-86 (in Russian)].
46. Muraviov AN, Vinogradova TI, Remezova AN, et al. The Use of Mesenchymal Stem Cells in the Complex Treatment of Kidney Tuberculosis (Experimental Study). *Biomedicines.* 2022;10(12):3062. DOI:10.3390/biomedicines10123062
47. Li H, Ding Y, Huang J, et al. Angioprep-2 Modified Exosomes Load Rifampicin with Potential for Treating Central Nervous System Tuberculosis. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:489-503. DOI:10.2147/IJN.S395246
48. Mehaffy C, Kruh-Garcia NA, Graham B, et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis Peptides in Serum Extracellular Vesicles from Persons with Latent Tuberculosis Infection. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6). DOI:10.1128/JCM.00393-20
49. Lu G, Jiang X, Wu A, et al. Two Small Extracellular Vesicle sRNAs Derived From Mycobacterium tuberculosis Serve as Diagnostic Biomarkers for Active Pulmonary Tuberculosis. *Front Microbiol.* 2021;12:642559. DOI:10.3389/fmicb.2021.642559
50. Mohammadzadeh R, Ghazvini K, Farsiani H, Soleimanpour S. Mycobacterium tuberculosis extracellular vesicles: exploitation for vaccine technology and diagnostic methods. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(1):13-33. DOI:10.1080/1040841X.2020.1830749
51. Mehaffy C, Ryan JM, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Extracellular Vesicles in Mycobacteria and Tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:912831. DOI:10.3389/fcimb.2022.912831
52. Sun YF, Pi J, Xu JF. Emerging Role of Exosomes in Tuberculosis: From Immunity Regulations to Vaccine and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2021;12:628973. DOI:10.3389/fimmu.2021.628973

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024

Современные проблемы туберкулеза бронха в мире и Российской Федерации

Н.В. Чумоватов[✉], Е.Г. Полушкина, Н.А. Черных, О.Г. Комиссарова

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

Аннотация

В Российской Федерации наблюдается положительная динамика по снижению заболеваемости туберкулезом. Однако имеется тенденция к увеличению распространенности туберкулезного процесса в бронхах. По данным зарубежных авторов, распространенность туберкулеза бронха составляет 10–40%. В России официальной статистики по заболеваемости туберкулезом бронха нет. Основной контингент людей с поражением туберкулеза бронха составляют молодые некурящие женщины. При этом наиболее частой мишенью является левый главный бронх. В настоящее время не разработано дополнительных методов в схеме специфического лечения пациентов с туберкулезом легких, осложненным туберкулезом бронха. Важно понимать, что эрадикация микобактерий туберкулеза после эффективного курса химиотерапии не предотвращает формирование рубцового стеноза бронхов. Следует отметить, что бактериовыделение встречается значительно чаще у больных туберкулезом бронхов, чем у пациентов с сопоставимым процессом в легких, но без поражения бронхов. Следовательно, туберкулез трахеи и бронхов имеет не только клиническую, но и большую эпидемиологическую значимость.

Ключевые слова: туберкулез, туберкулез бронха, химиотерапия, лекарственная устойчивость

Для цитирования: Чумоватов Н.В., Полушкина Е.Г., Черных Н.А., Комиссарова О.Г. Современные проблемы туберкулеза бронха в мире и Российской Федерации. Consilium Medicum. 2024;26(9):615–619. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202878

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Modern problems of bronchial tuberculosis in the world and the Russian Federation: A review

Nikita V. Chumovатов[✉], Ekaterina G. Polushkina, Natalya A. Chernykh, Oksana G. Komissarova

Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

Abstract

In the Russian Federation there is a positive trend in reducing the incidence of tuberculosis. However, there is a tendency to increase the prevalence of tuberculosis in the bronchi. According to foreign authors, the prevalence of bronchial tuberculosis ranges from 10% to 40%. There are no official statistics on the incidence of bronchial tuberculosis in the Russian Federation. The main contingent of bronchial tuberculosis lesions are young non-smoking women. At the same time, the most common target is the left main bronchus. Currently, no additional methods have been developed in the scheme of specific treatment of patients with pulmonary tuberculosis complicated by bronchial tuberculosis. It is important to understand that the eradication of MBT after an effective course of chemotherapy does not prevent the formation of cicatricial bronchial stenosis. It is also important to note that bacterial excretion in patients with bronchial tuberculosis is much more common than in patients with a comparable process in the lungs, but without bronchial damage. Consequently, tuberculosis of the trachea and bronchi has not only clinical, but also great epidemiological significance.

Keywords: tuberculosis, bronchial tuberculosis, chemotherapy, drug-resistant

For citation: Chumovатов NV, Polushkina EG, Chernykh NA, Komissarova OG. Modern problems of bronchial tuberculosis in the world and the Russian Federation: A review. Consilium Medicum. 2024;26(9):615–619. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202878

В последние годы в Российской Федерации отмечается положительный тренд по снижению заболеваемости туберкулезом (ТБ): в 2016 г. уровень заболеваемости ТБ на 100 тыс. населения составлял 53,3 человека, а в 2020 г. этот показатель достиг 32,4 человека [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2020 г. число больных ТБ во всем мире составляло 9,9 млн человек [2]. В 2020 г. в мире от ТБ умерли 1 млн 514 тыс. человек, из них 214 тыс. – от ТБ в сочетании с ВИЧ. Стоит отметить, что снижение заболеваемости ТБ органов дыхания про-

исходило с незначительными колебаниями на уровне 78,9–83,7 на 100 тыс. населения до 2008 г. с последующим стойким снижением к 2016 г. до 51,6 на 100 тыс., достигнув 31,1 на 100 тыс. населения в 2021 г. [3].

Несмотря на успех противотуберкулезной службы, в России с 2021 г. наметилась неблагоприятная тенденция: в структуре впервые выявленных случаев ТБ наблюдается увеличение распространенности бактериовыделения по данным микроскопии мокроты – с 10,0 на 100 тыс. до 10,2 на 100 тыс. населения. Кроме того, среди людей с впер-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Чумоватов Никита Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ. E-mail: necro5412@mail.ru

Полушкина Екатерина Геннадьевна – лаборант-исследователь отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ

Черных Наталья Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. фтизиатрии ФГБНУ ЦНИИТ

Комиссарова Оксана Геннадьевна – д-р мед. наук, зам. дир. по лечебной и научной работе ФГБНУ ЦНИИТ

[✉]Nikita V. Chumovатов – Cand. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. E-mail: necro5412@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8745-7940

Ekaterina G. Polushkina – Laboratory Assistant Researcher, Central Research Institute of Tuberculosis. ORCID: 0000-0002-6539-7622

Natalya A. Chernykh – Cand. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. ORCID: 0000-0001-6787-2362

Oksana G. Komissarova – D. Sci. (Med.), Central Research Institute of Tuberculosis. ORCID: 0000-0003-4427-3804

вые выявленным ТБ доля лиц с деструкцией легочной ткани выросла на 2,9%, а доля пациентов с фиброзно-кавернозным ТБ (ФКТ) – на 0,2% [4].

Распространенность ТБ бронхов

По данным зарубежных авторов, распространенность ТБ бронхов среди всех больных ТБ органов дыхания составляет 10–40% в зависимости от обеспеченности населения медицинской помощью и развития эндоскопической службы. Однако в 5,7–15,8% случаев ТБ бронхов является единственным проявлением ТБ органов дыхания [5, 6]. Большое количество исследований показывает, что среди пациентов с ТБ трахеи и бронхов примерно в 2 раза чаще встречаются молодые женщины, некурящие городские жительницы с высоким уровнем образования и дохода [7–9]. При этом наиболее частой мишенью ТБ становится левый главный бронх [10]. Более частое вовлечение в патологический процесс левого главного бронха V. Pathak и соавт. объяснили анатомическими причинами. Левый главный бронх сдавливается дугой аорты и более плотно прилегает к левой группе лимфатических узлов корня легкого, наиболее часто инфицируемых ТБ [7].

Частую поражаемость женского населения по сравнению с мужским Z. Su и соавт. связывают с более узким просветом бронхов у женщин. Эта особенность приводит к задержке мокроты и, следовательно, большей уязвимости слизистой к эрадикации микобактерий ТБ (МБТ) [8]. T. Rikimaru и соавт. предположили, что курение снижает риск поражения бронхов, так как воздействие табачного дыма вызывает метаплазию эпителия, что затрудняет колонизацию МБТ. Это также объясняет и более частую заболеваемость женщин: потребление табака в женских популяциях в мире менее распространено [11]. Под воздействием компонентов табачного дыма нарушаются активность мерцательного эпителия и синтез сурфактанта, усиливается слизеобразование, что приводит к снижению функции мукоцилиарного клиренса. Кроме того, страдают фагоцитоз и местный иммунитет, так как снижается активность легочных макрофагов. В результате данные изменения приводят к нарушению барьерной функции слизистой бронхов, что облегчает проникновение МБТ в легочную ткань [12, 13]. Следует также упомянуть, что Е.И. Шмелев в своем исследовании указывает на возможную роль табачного дыма в усилении жизнеспособности и вирулентности МБТ [14].

Стоит отметить, что более ранние исследования по частоте встречаемости ТБ трахеи и бронхов показывают его большую распространенность среди мужчин. M. Ip и соавт. в исследовании 1986 г. указывают на то, что у мужчин ТБ бронхов встречается в 2 раза чаще [15]. Кроме того, современные отечественные исследования также показывают превалирование мужчин среди пациентов с ТБ бронхов [16, 17].

X. Guo и соавт. проводили анализ 410 случаев ТБ трахеи и бронхов и сделали выводы о том, какие пациенты входят в группу риска. Как правило, это молодые женщины с кавернозной или фиброзно-кавернозной формой ТБ легких. Авторы также отмечают, что фиброзно-кавернозная форма является предиктором формирования стенотических форм ТБ бронхов [18].

S. Um и соавт. на основании ретроспективного исследования 67 случаев сформулировали факторы риска развития стеноза трахеи и бронхов: возраст старше 45 лет; начало лечения ТБ позже 90 дней с момента возникновения симптомов; фибро-стенотическая или комбинированная с данным подтипом форма ТБ бронхов [19].

Механизм развития ТБ бронхов

ТБ бронхов у взрослых считается осложнением ТБ легких, хотя А.И. Абрикосов еще в 1904 г. обратил внимание

на роль аэрогенного заражения стенки мелких бронхов в развитии первичного аффекта, очагового и инфильтративного ТБ [20]. Современная англоязычная литература приводит 4 основных механизма формирования ТБ бронхов:

1. Прямое распространение МБТ из пораженной легочной паренхимы или каверны.
2. Диссеминация МБТ из перибронхиальных лимфатических сосудов, по которым осуществляется отток лимфы из пораженной легочной ткани. Этот механизм подтверждается гистологическими исследованиями биоптатов пораженных бронхов: слизистая интактна, в то время как подслизистая основа имеет признаки специфического воспаления [21].
3. Инфицирование бронха из пораженного медиастинального лимфатического узла при образовании бронхоодулярного свища. Этот механизм наиболее распространен в педиатрической практике, так как у детей меньше диаметр бронха, а механизмы местного иммунитета несовершенны [22].
4. Прямое инфицирование слизистой МБТ при ее попадании в бронхи воздушно-капельным путем [23].

М.Л. Штейнер и соавт. отмечают широкое распространение ТБ бронхов как осложнение ТБ внутригрудных лимфатических узлов у пациентов с ВИЧ-инфекцией. У таких пациентов часто регистрируют бронхоодулярные свищи, развитие которых объясняется разрушением тесно прилежащих к бронхам лимфатических узлов средостения и расплавлением стенки бронха с формированием свищевых ходов [24]. Эта особенность объясняется тем, что МБТ имеет тропность к лимфоидной ткани, где отмечается и высокий уровень репликации ВИЧ. Таким образом, в лимфоидной ткани происходит первичное соприкосновение ВИЧ и МБТ с последующим стартом коинфекции [25].

А.Г. Антипов и соавт. проводили сравнительный анализ двух групп пациентов с ТБ бронхов: ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-негативных. Результаты исследования показали, что ТБ трахеи и бронхов с одинаковой частотой встречается в двух группах, однако структура ТБ бронхов достоверно отличалась в группе больных ВИЧ-инфекцией. Среди этой когорты пациентов значительно чаще отмечалось формирование бронхоодулярных свищей: данная клиническая форма развивалась у 38,7% больных ВИЧ, в то время как у ВИЧ-негативных пациентов свищи встречались в 12,4% случаев [26].

ТБ внутригрудных лимфатических узлов в результате эндогенной реактивации ТБ с исходом ТБ бронхов может также встречаться среди пожилых людей, что связано с возрастной морфофункциональной перестройкой дыхательной системы, снижением реактивности иммунной системы, нутритивной недостаточностью [27].

Связь распространенности процесса в легких и степени поражения бронхов

В литературе встречаются упоминания о частой сочетаемости ТБ бронхов с инфильтративным ТБ легких. Например, в исследовании Т.И. Морозовой и соавт. включен 51 пациент со специфическим туберкулезным поражением бронха, из которых 86,6% (n=44) страдали инфильтративным ТБ, 7% (n=4) – диссеминированным ТБ, 5,9% (n=3) – ФКТ. При этом поражении бронхов у 96,1% (n=49) пациентов представлены односторонним инфильтративным ТБ сегментарных бронхов, у 3,9% (n=2) имелись также рубцовые изменения. Интенсивность бактериовыделения соответствовала распространенности специфического процесса в легких: обильное бактериовыделение выявлено у 29,4% (n=15) пациентов, умеренное – у 45,1% (n=23). Бактериологическое исследование выявило рост МБТ у 96,1% (n=49) больных, микроскопически кислотоустойчивые микобактерии обнаружены в мокроте у 68,6% (n=35)

пациентов. Важно отметить, что лекарственно-устойчивый ТБ выявлен у 29,4% (n=15) человек. Среди них монорезистентность МБТ выявилась у 66,7% (n=10), а полирезистентность МБТ – у 33,3% (n=5) [16].

О.А. Серов и соавт. проводили исследование, в котором участвовали 379 пациентов с ТБ легких, 98 из которых страдали ТБ бронхов. Значительная часть пациентов с ТБ бронхов страдали ФКТ – 50% (n=49), из них с бактериовыделением – 85,7% (n=42). Инфильтративный ТБ отмечен у 37,8% (n=37) пациентов, с наличием распада – у 94,6% (n=35), бактериовыделением – у 83,8% (n=31). Туберкулема легкого наблюдалась у 12 (12,2%) больных, у всех (100%) – с распадом, бактериовыделение определялось у 82,7% (n=8). У всех пациентов поражение бронхов представлено диффузной инфильтрацией слизистой бронха, наиболее выраженной на уровне бронхов 3–4-го порядка. В группе пациентов без специфического поражения бронха ФКТ и инфильтративный ТБ встречались с одинаковой частотой – у 22,8% (n=64), так же как и бактериовыделение у пациентов с данными формами – у 60,9% (n=39). Среди пациентов с инфильтративным ТБ распад выявлялся у 87,5% (n=56). В группе больных без ТБ бронхов самой распространенной клинической формой являлась туберкулема – у 54,4% (n=153), из них с распадом – у 20,9% (n=32), бактериовыделением – у 23,5% (n=36). При сравнении с группой больных, не имеющих поражения бронхов, выявлено более частое выявление бактериовыделения среди пациентов с ТБ бронха. В группе больных ТБ бронхов бактериовыделение встречалось у 69,4% (n=68), в то время как в другой группе – у 29,9% (n=84). При сравнении частоты бактериовыделения у пациентов из двух групп с одинаковыми клиническими формами выявилась значительная разница: у больных инфильтративным ТБ – у 70,3% (n=26) и 34,4% (n=22), при ФКТ – у 75,7% (n=37) и 56,3% (n=36), при туберкулемах – у 41,7% (n=5) и 17,0% (n=26) соответственно. Корреляция между степенью воспаления бронха и клинической формой не отмечалась. Однако обнаружено, что более распространенный процесс в бронхе соответствовал более интенсивному бактериовыделению [17].

Лечение ТБ бронхов и его эффективность

В настоящее время не разработано дополнительных методик в схеме специфического лечения пациентов с ТБ легких, осложненным ТБ бронха. V. Pathak и соавт. сформулировали два основных принципа терапии: элиминация МБТ и предотвращение стеноза [7]. Важно понимать, что эрадикация МБТ после эффективного курса химиотерапии (ХТ) не предотвращает формирование рубцового стеноза бронхов. S. Um и соавт. в ретроспективном исследовании оценили распространенность стенозов у пациентов, перенесших ТБ бронхов. Среди пациентов, прошедших эффективный курс ХТ, стеноз развился у 41,8%. При этом у 47,8% из них оказался стенозирован главный бронх, у 34,3% – трахея, долевые и сегментарные бронхи – у 11,9 и 6% соответственно [19]. Сходные особенности выявили также H. Chung и соавт.: после завершения курса ХТ у 43 (69,4%) из 62 пациентов сохранялся ТБ бронхов, у 51,2% (n=22) из них сформировался стеноз, несмотря на адекватное лечение ТБ [28]. В литературе отсутствуют данные о более высокой эффективности какого-либо режима ХТ в профилактике развития стеноза дыхательных путей. Применение системных глюкокортикостероидов (ГКС) перорально в дозировке более 30 мг/сут не привело к уменьшению частоты развития стенозов. Более того, у пациентов, получавших ГКС, отмечалось более длительное сохранение респираторных симптомов по сравнению с теми, кто не получал ГКС: $155 \pm 8,27$ и $67,6 \pm 8,3$ дня соответственно [19].

Очевидно, что лечение ТБ на этапе формирования фиброза в стенке бронхов не оказывает влияния на образо-

вание стеноза, однако своевременно начатая ХТ снижает вероятность его развития. H. Chung и соавт. показали, что одним из факторов риска развития стеноза в исходе ТБ бронхов является начало противотуберкулезной терапии через 90 дней и более после появления симптомов [28].

За рубежом имеются данные о лечении стеноза бронхов с помощью эндоскопических методик: баллонной дилатации с установкой стента или без нее, лазерной фоторезекции, коагуляции с помощью аргоновой плазмы и криотерапии [27–29].

Y. Iwamoto и соавт. проводили ретроспективную оценку эффективности лечения у 30 пациентов с перенесенным ТБ бронхов. Одышка, кашель и повторные бронхогенные пневмонии в связи со стенозом развились у 40% (n=12), что потребовало лечения. Одному пациенту проведена пневмонэктомия, остальные подверглись бронхоскопическому лечению. Левый главный бронх стал самой частой локализацией поражения: стеноз в данной локализации развился у 26,7% (n=8) человек. Стентирование применялось у 20% (n=6) пациентов, из них 1/2 получили прямые силиконовые стенты, 1/2 – U-образные стенты, 16,7% (n=5) пациентам проведена только баллонная дилатация. Сообщается о значительном регрессе клинических проявлений у всех пациентов. Осложнения в виде миграции стента и разрастания грануляционной ткани развились у 33,3% (n=2) пациентов, подвергшихся установке стентов [30].

Y. Ryu и соавт. проводили ретроспективное исследование, в ходе которого оценивалась эффективность бронхоскопического лечения методами терапии 1-й линии: баллонной дилатации с последующей резекцией грануляций неодимово-иттриевым гранатовым лазером и установкой силиконовых стентов. В исследовании приняли участие 80 человек, 65% (n=52) которых составляли женщины со средним возрастом 33 года с поражением левого главного бронха. Средний диаметр просвета трахеи и бронхов по данным бронхоскопии составлял 9,5 и 5 мм соответственно. Поводом для лечения являлись проявления стеноза трахеи и бронхов: прогрессирующая одышка, ателектаз, осложненный пневмонией, или снижение функции легких. Стенты удалены у 72% пациентов (n=54) в среднем через 14 мес после установки. В течение 36 мес у 90,7% (n=49) из них наблюдалась устойчивая положительная динамика, однако у 9,3% (n=5) снова развились симптомы, что потребовало повторной установки стентов. Всего пролонгированная установка стентов потребовалась 28,7% (n=23) пациентам, в среднем срок лечения составил 32 мес. Проводимая терапия оказалась неэффективна у 13% (n=3), в связи с чем им потребовалось хирургическое лечение. Через 41 мес клиническая динамика сохранялась без изменений у всех пациентов. Сравнительный анализ групп с ранним удалением стентов и их пролонгированной установкой выявил более низкий уровень объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов, которым устанавливали стенты на длительный срок. Кроме того, у этой группы пациентов чаще развивались повторные стенозы в связи с образованием грануляционной ткани. Кашель, бронхолиты и мокрота с прожилками крови наблюдались у большинства больных. Массивное кровотечение, приведшее к дыхательной недостаточности и потребовавшее гемотрансфузии и искусственной вентиляции легких, развилось у 10% (n=8) пациентов, пневмоторакс – у 6,25% (n=5), пневмомедиастинум – у 2,5% (n=2). Смертность отсутствовала [29].

В отечественной фтизиатрии встречаются разнообразные подходы к лечению ТБ бронхов. В.П. Филиппов и соавт. изучали эффективность применения CO₂-лазера при эндобронхиальной патологии, в том числе при лечении свищевых форм ТБ бронхов, и показали, что данная методика может с успехом применяться в терапии туберкулезного бронхита и имеет значительные преимущества по сравнению с различными химическими агентами, применявшимися ранее [31].

О.В. Ловачева и соавт. проводили сравнительное изучение результатов лечения 46 пациентов с диагнозом активного ТБ бронхов. Все пациенты принимали от 4–7 противотуберкулезных препаратов в зависимости от индивидуальной переносимости и лекарственной чувствительности МБТ. Принимавших участие больных случайно распределили в основную или контрольную группу. В основную группу вошли 24 человека, в контрольную – 22. Пациентам в основной группе проведено 8 сеансов лазерного облучения, по 1 сеансу еженедельно. При оценке эффективности лечения обнаружено, что у пациентов, перенесших лазеротерапию, проявления ТБ бронхов регрессировали достоверно чаще. Регресс симптомов в основной и контрольной группах через 8 нед лечения составлял соответственно: кашель – у 87,5 и 59,09%; гиперемия слизистой оболочки бронха – у 54,17 и 18,18%; инфильтрация слизистой оболочки бронха – у 95,83 и 63,64%; наличие МБТ в материале браш-биопсии – у 100 и 86,36%. Кроме того, стеноз бронха 1–2-й степени в исходе туберкулезного процесса формировался у пациентов основной группы – в 36,36%, у 9% из них сформировался стеноз 3-й степени [32].

Заключение

В настоящее время нет точных данных о распространенности ТБ бронхов в Российской Федерации и в мире. Однако данная патология имеет большое клиническое значение, так как серьезно осложняет течение ТБ легких и его лечение. Кроме того, развитие ТБ бронхов часто приводит к формированию клинически значимых стенозов, ухудшающих прогноз и качество жизни пациентов. Важно помнить, что ТБ бронхов имеет неспецифическое течение и часто протекает под маской обострения хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, опухолей бронхов. В связи с этим диагностика часто задерживается, что ухудшает прогноз и увеличивает вероятность стенозирования.

ТБ бронхов наиболее распространен среди молодых женщин, при этом поражение часто локализуется в левом верхнедолевом бронхе. Важно отметить, что бактериовыделение у больных ТБ бронхов встречается значительно чаще, чем у пациентов с сопоставимым процессом в легких, но без поражения бронхов. Следовательно, ТБ трахеи и бронхов имеет не только клиническую, но и большую эпидемиологическую значимость.

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. Нецаева О.Б., Сон И.М., Гордина А.В., и др. Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы). М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2021 [Nechaeva OB, Son IM, Gordina AV, et al. Resursy i deiatelnost protivotuberkuleznykh organizatsii Rossiiskoi Federatsii v 2019–2020 gg. (statisticheskie materialy). Moscow: RIO TSNIIOIZ, 2021 (in Russian)].
2. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization.
3. Галкин В.Б., Мушкин А.Ю., Муравьев А.Н., и др. Половозрастная структура заболеваемости туберкулезом различных локализаций в Российской Федерации: динамика в XXI в. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(11):17–26 [Galkin VB, Mushkin AY, Muraviev AN, et al. The gender and age structure of the incidence of tuberculosis (various localizations) in the Russian Federation: changes over the XXIth century. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(11):17–26 (in Russian)].
4. 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)].
5. Агеева Т.С., Волкова Л.И., Мишустина Е.Л., и др. Туберкулез бронхов в общей врачебной практике. *Фундаментальные исследования*. 2014;10(7):1265–8 [Ageeva TS, Volkova LI, Mishustina EL, et al. Tuberkulez bronkhov v obshchvrachebnoi praktike. *Fundamental'nyie issledovaniia*. (in Russian)].
6. Idrees F, Kamal S, Irfan M, Ahmed R. Tuberculosis presented as multiple endobronchovascular lesions. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4(2):154–7. DOI:10.1016/j.ijmyco.2015.02.005
7. Pathak V, Shepherd RW, Shojae S. Tracheobronchial tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):3818–25. DOI:10.21037/jtd.2016.12.75
8. Su Z, Yanqiu Z, Zhilong W et al. Incidence and predictors of tracheobronchial tuberculosis in pulmonary tuberculosis: A multicentre, large-scale and prospective study in Southern China. *Respiration*. 2019;97(2):153–9. DOI:10.1159/000492335
9. Qingliang X, Jianxin W. Investigation of endobronchial tuberculosis diagnoses in 22 cases. *Eur J Med Res*. 2010;15(7):309–13. DOI:10.1186/2047-783x-15-7-309
10. Jung HL, Sung SP, Dong HL, et al. Endobronchial tuberculosis; Clinical and bronchoscopic features in 121 cases. *Chest*. 1992;102(4):990–4. DOI:10.1378/chest.102.4.990
11. Rikimaru T, Tanaka Y, Otaki M, et al. Active bronchial tuberculosis. *Kekkaku*. 1991;66(8):511–6 (in Japanese).
12. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59(6):19–34.
13. Pierson T, Learmonth-Pierson S, Pinto D, et al. Cigarette smoke extract induces differential expression levels of beta-defensin peptides in human alveolar epithelial cells. *Tox Induc Dis*. 2013;11(1):1–8. DOI:10.1186/1617-9625-11-10
14. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких. *Consilium Medicum*. 2004;4:254–6 [Shmelev EI. Bronchial obstruction syndrome and its correction in pulmonary TB patients. *Consilium Medicum*. 2004;4:254–6 (in Russian)].
15. Ip MS, Lam WK, Mok CK. Endobronchial tuberculosis revisited. *Chest*. 1986;89(5):727–30. DOI:10.1378/chest.89.5.727
16. Морозова Т.И., Баринбойм О.Н., Докторова Н.П., и др. Опыт использования хиксозида в терапии туберкулезного поражения бронхов. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2014;10(2):293–300 [Morozova TI, Barinboym ON, Doktorova NP, et al. Opyt ispolzovaniia khiksozida v terapii tuberkuleznogo porazheniia bronkhov. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2014;10(2):293–300 (in Russian)].
17. Серов О.А., Колпакова Т.А., Краснов В.А. Значение диагностики локальных изменений бронхиального дерева в комплексном обследовании больных туберкулезом легких. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013;12(1):136–8 [Sеров OA, Kolpakova TA, Krasnov VA. Diagnostic significance of local alterations of bronchial tree in the comprehensive survey of patients with pulmonary tuberculosis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013;12(1):136–8 (in Russian)].
18. Guo X, Wang C, Wang X, et al. Characteristics and risk factor analysis of 410 cases of tracheobronchial tuberculosis. *Exp Ther Med*. 2014;8(3):781–4. DOI:10.3892/etm.2014.1804
19. Um SW, Yoon YS, Lee SM, et al. Predictors of persistent airway stenosis in patients with endobronchial tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(1):57–62.
20. Абрикосов А.И. Частная патологическая анатомия. М.: Медгиз, 1947 [Abrikosov AI. Chastnaia patologicheskaia anatomia. Moscow: Medgiz, 1947 (in Russian)].
21. Moon WK, Im JG, Yeon KM, Han MC. Tuberculosis of the central airways: CT findings of active and fibrotic disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(3):649–53. DOI:10.2214/ajr.169.3.9275870
22. Daly JF, Brown DS, Lincoln EM, Wilking VN. Endobronchial tuberculosis in children. *Dis Chest*. 1952;22(4):380–98. DOI:10.1378/chest.22.4.380
23. Mariotta S, Guidi L, Aquilini M, et al. Airway stenosis after tracheo-bronchial tuberculosis. *Respir Med*. 1997;91(2):107–10. DOI:10.1016/s0954-6111(97)90076-7
24. Штейнер М.Л., Биктагиров Ю.И., Жестков А.В., и др. Случай деструкции правого главного бронха туберкулезной этиологии на фоне ВИЧ-инфекции. *Трудный пациент*. 2017;15(10-11):20–2 [Shteiner ML, Biktairov Iul, Zhestkov AV, et al. Sluchai destruktssii pravogo glavnogo bronkha tuberkuleznoi etiologii na fone VICH-infektsii. *Trudnyi patsient*. 2017;15(10-11):20–2 (in Russian)].

25. Пантелеев А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2010;2(1):16-22 [Panteleev AM. Tuberkulez organov dykhaniiia u bol'nykh s VICH-infektsiiei. *VICH-infektsiia i immunosupressii*. 2010;2(1):16-22 (in Russian)].
26. Антипов А.Г., Аралова И.С., Матросов М.В., и др. Сравнительный анализ туберкулеза бронхов в зависимости от ВИЧ-статуса больных. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;9:8-9 [Antipov AG, Aralova IS, Matrosov MV, et al Sravnitel'nyi analiz tuberkuleza bronkhov v zavisimosti ot VICH-statusa bol'nykh. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2014;9:8-9 (in Russian)].
27. Кольникова О.В., Гудова С.В. Особенности выявления туберкулеза бронха как осложнения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у пациента пожилого возраста. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5 [Kol'nikova OV, Gudova SV. Osobennosti vyavleniia tuberkuleza bronkha kak oslozhneniia tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u patsiienta pozhilogo vozrasta. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*. 2020;5 (in Russian)].
28. Chung HS, Lee JH. Bronchoscopic assessment of the evolution of endobronchial tuberculosis. *Chest*. 2000;117(2):385-92. DOI:10.1378/chest.117.2.385
29. Ryu YJ, Kim H, Yu CM, et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis. *Eur Respir J*. 2006;28(5):1029-35. DOI:10.1183/09031936.00020906
30. Iwamoto Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis. *Chest*. 2004;126(4):1344-52. DOI:10.1378/chest.126.4.1344
31. Филиппов В.П., Лебедев К.М., Ловачева О.В. Использование CO₂-лазера при эндобронхиальной патологии. *Проблемы туберкулеза*. 1989;4:33-6 [Filipov VP, Lebedev KM, Lovacheva OV. Ispolzovanie SO₂-lazera pri endobronkhialnoi patologii. *Problemy tuberkuleza*. 1989;4:33-6 (in Russian)].
32. Ловачева О.В., Шумская И.Ю., Сидорова Н.Ф. Использование эндобронхиального лазерного ультрафиолетового излучения в комплексном лечении туберкулеза бронхов. *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2006;1:20-4 [Lovacheva OV, Shumskaya IYu, Sidorova NF. Ispolzovanie endobronkhialnogo lazernogo ultrafioletovogo izlucheniia v kompleksnom lechenii tuberkuleza bronkhov. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh*. 2006;1:20-4 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Этиологическая структура внутрибольничных инфекций и устойчивость к антибиотикам (уровень антибиотикорезистентности) выявленных патогенов у пациентов с травматическими повреждениями грудной клетки

Н.Б. Эсауленко¹, А.А. Зайцев^{2,3}, Р.Э. Сардалова¹, С.П. Казаков^{1,4}

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

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

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Травмы и ранения грудной клетки характеризуются высокой распространенностью во время вооруженных конфликтов, летальностью, достигающей 35–45% и нередкими случаями развития нозокомиальной инфекции. Особую проблему ведения больных с травмой представляют инфекционные осложнения, связанные с микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.

Цель. Провести ретроспективный анализ спектра основных возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с травматическими повреждениями грудной клетки, а также оценку антибиотикорезистентности выделенных патогенов.

Материалы и методы. Получен материал для микробиологического исследования от 160 пациентов с травмой груди и нозокомиальными осложнениями. Материалом для исследования являлись мокрота, плевральная жидкость, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии, отделяемое из трахеи. Выполнен анализ чувствительности к антибактериальным препаратам и определены механизмы антибиотикорезистентности у выделенных микроорганизмов.

Результаты. Установлено, что в этиологической структуре возбудителей инфекции преобладали грамотрицательные микроорганизмы – 93%. Среди них преобладали: *Klebsiella pneumoniae* – 42%, *Acinetobacter baumannii* – 28%, *Pseudomonas aeruginosa* – 18%, *Escherichia coli* – 9%. Из них доля штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, составила 91,4%. Уровень мультирезистентных бактерий и панрезистентных штаммов – 48,2 и 52% соответственно.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о широком распространении грамотрицательных микроорганизмов и множественной их резистентности у пациентов с травматическими повреждениями груди, осложненными внутрибольничной инфекцией.

Ключевые слова: травма грудной клетки, ушиб легких, микроорганизмы, резистентность, антибактериальные препараты

Для цитирования: Эсауленко Н.Б., Зайцев А.А., Сардалова Р.Э., Казаков С.П. Этиологическая структура внутрибольничных инфекций и устойчивость к антибиотикам (уровень антибиотикорезистентности) выявленных патогенов у пациентов с травматическими повреждениями грудной клетки. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):620–623. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202924

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

В настоящее время в целом ряде лечебных учреждений нашей страны оказывается медицинская помощь пациентам с различными травматическими повреждениями и особую проблему составляет ведение больных с раневой инфекцией различных локализаций [1, 2]. Травмы груди в общем списке повреждений в современном конфликте занимают 3-е место, а в структуре сочетанных повреждений их доля достигает 30%. При этом травмы грудной клетки характеризуются высокой летальностью, достигающей

35–45% [1–4], что нередко связано с присоединением нозокомиальной инфекции. В настоящее время известно, что распространенность внутрибольничных инфекций в реанимационных отделениях достигает 30% [5, 6], а по нашим данным, основная роль отводится грамотрицательным микроорганизмам, обладающим множественными механизмами антибиотикорезистентности, инфицирование которыми приводит к повышению риска летального исхода [7, 8]. Особую проблему ведения больных с трав-

Информация об авторах / Information about the authors

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

Эсауленко Николай Борисович – зав. отд-нием микробиологических исследований Центра клинической лабораторной диагностики, врач высшей категории ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: back.lab@yandex.ru

Сардалова Райяна Элиевна – врач-пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко»

Казаков Сергей Петрович – д-р мед. наук, начальник Центра клинической лабораторной диагностики – гл. лаборант ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», доц., зав. каф. медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО, президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики. E-mail: gvkg.ckld@mail.ru

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

Nikolai B. Esaulenko – Head of the Department of Microbiological Research, Burdenko Main Military Clinical Hospital. E-mail: back.lab@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3514-6814

Rayana E. Sardalova – Pulmonologist, Burdenko Main Military Clinical Hospital

Sergey P. Kazakov – D. Sci. (Med.), Burdenko Main Military Clinical Hospital, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: gvkg.ckld@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6528-1059

Etiology of nosocomial infections and antibiotic resistance (level of antibiotic resistance) of identified pathogens in patients with traumatic chest injuries

Nikolai B. Esaulenko¹, Andrey A. Zaitsev^{✉1-3}, Rayana E. Sardalova¹, Sergey P. Kazakov^{1,4}

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²BIOTECH University, Moscow, Russia;

³Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁴Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Chest injuries and wounds are common during armed conflicts, with frequent nosocomial infections and mortality up to 35–45% [1–4]. Infectious complications associated with multidrug-resistant microorganisms are an urgent issue in the management of patients with trauma.

Aim. To conduct a retrospective review of the main causative agents of infectious complications in patients with traumatic chest injuries and evaluate antibiotic resistance of isolated pathogens.

Materials and methods. Samples for microbiological examination were obtained from 160 patients with chest trauma and nosocomial complications. The samples included sputum, pleural fluid, bronchial washings obtained by fiberoptic bronchoscopy, and tracheal secretions. Antibacterial susceptibility tests were performed, and the antibiotic resistance mechanisms in isolated microorganisms were determined.

Results. Gram-negative pathogens accounted for 93% of cases. The following organisms prevailed: *Klebsiella pneumoniae* – 42%, *Acinetobacter baumannii* – 28%, *Pseudomonas aeruginosa* – 18%, *Escherichia coli* – 9%. Of note, 91.4% of *K. pneumoniae* strains produced extended-spectrum β -lactamases and carbapenemases. The percentage of multidrug-resistant and pandrug-resistant strains was 48.2% and 52%, respectively.

Conclusion. The data obtained indicate a wide spread of gram-negative microorganisms and their multiple resistance in patients with traumatic chest injuries complicated by nosocomial infection.

Keywords: chest injury, lung injury, microorganisms, resistance, antibacterial agents

For citation: Esaulenko NB, Zaitsev AA, Sardalova RE, Kazakov SP. Etiology of nosocomial infections and antibiotic resistance (level of antibiotic resistance) of identified pathogens in patients with traumatic chest injuries. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):620–623. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202924

мой представляют инфекционные осложнения, связанные с микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. По данным некоторых ученых, при поступлении в госпиталь инфекция, связанная с травмой, развилась примерно у 34% раненых, из них пневмония – у 14% [5–8], в то время как внутрибольничная инфекция в реанимационных отделениях многопрофильных стационаров достигает 30% и приводит к повышению риска летального исхода [5–10].

Цель исследования – ретроспективный анализ спектра основных возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с травматическими повреждениями грудной клетки, а также оценка антибиотикорезистентности выделенных патогенов.

Материалы и методы

Получено и исследовано 160 биоматериалов от пациентов, находившихся в 2022–2023 гг. на лечении в многопрофильном медицинском учреждении. Материалом для исследования являлись мокрота, плевральная жидкость, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии, отделяемое из трахеи.

Бактериологические исследования проводили путем посева биоматериала на твердые питательные среды: колумбийский, маннит-солевой агар, агар Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом (производитель сред – компания Laboratorios Conda, S.A.). Последующая идентификация микроорганизмов и интерпретация их чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялись на бактериологическом анализаторе VITEK 2 compact (bioMérieux, Франция) согласно требованиям EUCAST, v.12.0 [11].

Результаты

В этиологической структуре возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с травматическими повреждениями груди преобладали условно-патогенные грамотрицательные микроорганизмы с множественными

механизмами антибиотикорезистентности. Всего выделено 147 штаммов: 137 грамотрицательных и 10 грамположительных (93 и 7% соответственно).

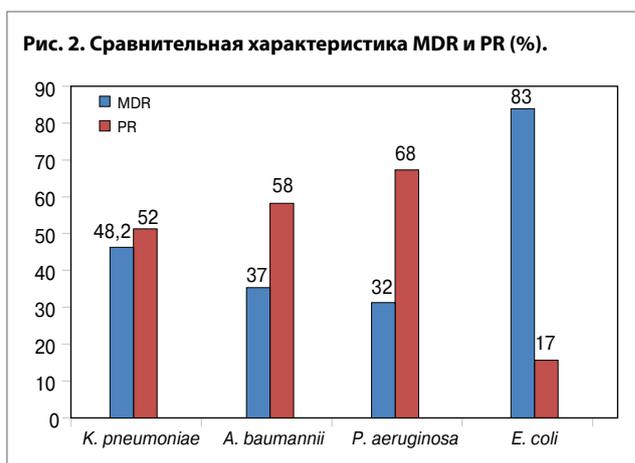
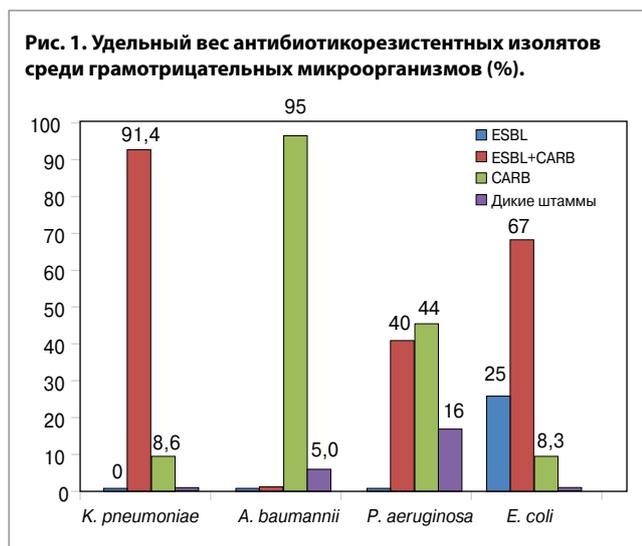
Среди грамотрицательных микроорганизмов преобладали: *Klebsiella pneumoniae* – 42%, *Acinetobacter baumannii* – 28%, *Pseudomonas aeruginosa* – 18%, *Escherichia coli* – 9%. Другие микроорганизмы отмечены в 3% случаев.

Из них доля штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра действия (β -лактамазы расширенного спектра действия отличаются способностью наряду с пенициллинами и ранними цефалоспорины расщеплять цефалоспорины III–IV поколений и азтреонам) – ESBL и карбапенемазы (CARB), составила 91,4%, только CARB – 8,6%. Удельный вес антибиотикорезистентных изолятов среди грамотрицательных микроорганизмов представлен на рис. 1. Уровень мультирезистентных бактерий (MDR) и резистентных к применявшимся антибиотикам или панрезистентных (PR) составил 48,2 и 52% количества выделенных микроорганизмов соответственно. У *A. baumannii* продукция бактерий с CARB составила 95%, уровень MDR – 37%, PR – 58%. У *P. aeruginosa* доля бактерий с ESBL+CARB составила 40%, с CARB – 44%, уровень MDR – 32%, PR – 68%. У *E. coli* доля с ESBL составила – 25%, с ESBL+CARB – 67%, с CARB – 8,3%, уровень MDR – 83%, PR – 17%. Сравнительная характеристика MDR и PR представлена на рис. 2.

Частота встречаемости диких штаммов бактерий рода *A. baumannii* составила всего лишь 5%, *P. aeruginosa* – 16% всего количества выделенных штаммов. Диких штаммов *E. coli* не выявлено.

Структура грамположительной флоры представлена энтерококками и стрептококками, а именно: *Enterococcus faecalis* (60%), *Enterococcus faecium* (30%), *Streptococcus mitis* (10%).

Приведенные данные свидетельствуют о крайне высокой распространенности грамотрицательных антибиотикорезистентных патогенов. Сохраняют активность по отно-



шению к *K. pneumoniae* триметоприм/сульфаметоксозол – 17,7%, гентамицин – 14%, фосфомицин – 14%, карбапенемы (имипенем и меропенем) – 8,6%, цефтазидим/авиабактам – 8,6%, амикацин – 7%. *E. coli* наибольшую чувствительность проявила к триметоприму/сульфаметоксозолу – 50%, амикацину – 50%, фосфомицину – 42%, гентамицину – 33%, тигециклину – 33%, нитрофуранам – 25%. У *A. baumannii* чувствительность отмечалась к гентамицину – 29%, триметоприму/сульфаметоксозолу – 18,2%, тобрамицину – 13%. *P. aeruginosa* сохраняла чувствительность к амикацину в 20%, пиперациллину/тазобактаму – в 16%, цефтазидиму/авиабактаму – в 12% случаев.

В группе энтерококков 100% чувствительность отмечена к линезолиду, тигециклину и тейкопланину. У *E. faecalis* выявлена резистентность к ванкомицину – 17%, имипенему – 50%, к фторхинолонам – 33%. У *E. faecium* резистентность выявлена к имипенему в 100%, к фторхинолонам – 67%. В группе стрептококков 100% чувствительность зарегистрирована к пенициллинам, клиндамицину, тейкопланину и ванкомицину. Результаты антибиотикочувствительности выделенных штаммов у больных в хирургических отделениях и в отделениях реанимации и интенсивной терапии к антибактериальным препаратам представлены в табл. 1.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о широком распространении условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов и множественной их резистентности у пациентов с травматическими повреждениями груди, осложненными внутрибольничной инфекцией.

Данные анализа клинических изолятов позволяют нам оптимизировать выбор препаратов для эмпирической антибактериальной терапии с целью оптимизации лечения инфекционных осложнений у пострадавших в будущих конфликтах.

В случае неэффективности терапии с целью разработки новых мер противодействия инфекционным заболеваниям необходимо опираться на результаты микробиологической диагностики.

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

Таблица 1. Результаты антибиотикочувствительности выделенных штаммов у больных в хирургических отделениях и в отделениях реанимации и интенсивной терапии к антибактериальным препаратам (%)

Антибактериальные препараты	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Имипенем	8,6	8,3	2,6	4
Меропенем	8,6	17	2,6	8
Дорипенем	0	8,3	2,6	0
Цефтазидим/авиабактам	8,6	0	0	12
Цефтолозан/тазобактам	0	0	0	4
Триметоприм/сульфаметоксозол	17,7	50	18,2	0
Амикацин	7	50	2,6	20
Гентамицин	14	33	29	0
Тобрамицин	1,7	8,3	13	4
Фосфомицин	14	42	0	0
Левифлоксацин	0	8,3	2,6	8
Цефтазидим	0	17	0	8
Цефепим	0	17	0	8
Пиперациллин/тазобактам	0	0	0	16
Азтреонам	0	0	0	4
Тигециклин	0	33	0	0
Нитрофураны	0	25	0	0

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

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

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

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

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

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

Литература/References

1. Чучалин А.Г., Зайцев А.А., Куликова Н.А., и др. Ушиб легкого: клинические рассуждения. *Пульмонология*. 2023;33(3):408-13 [Chuchalin AG, Zaitsev AA, Kulikova NA, et al. Pulmonary contusion: clinical reasoning. *Pulmonologiya*. 2023;33(3):408-413 (in Russian)].
2. Зайцев А.А., Давыдов Д.В., Чуприна А.П., и др. Повреждения грудной клетки. *Терапия*. 2023;9(68):60-8 [Zaitsev AA, Davydov DV, Chuprina AP, et al. Povrezhdeniia grudnoi kletki. *Terapiia*. 2023;9(68):60-8 (in Russian)].
3. Закрытая травма грудной клетки. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/728_1. Ссылка активна на 01.08.2024 [Zakrytaia travma grudnoi kletki. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava RF. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/728_1. Accessed: 01.08.2024 (in Russian)].
4. Lundin A, Akram SK, Berg L, et al. Thoracic injuries in trauma patients: epidemiology and its influence on mortality. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2022;30(1):69. DOI:10.1186/s13049-022-01058-6
5. Указания по военно-полевой хирургии. Режим доступа: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/3w7uzoalyP.pdf?ysclid=Izh251flz093444019. Ссылка активна на 01.08.2024 [Ukazaniia po voenno-polevoi khirurgii. Available at: https://vmeda.mil.ru/upload/site56/document_file/3w7uzoalyP.pdf?ysclid=Izh251flz093444019. Accessed: 01.08.2024 (in Russian)].
6. Ермолов А.С., Абакумов М.М., Соколов В.А., и др. Структура госпитальной летальности при сочетанной травме и пути ее снижения. *Хирургия*. 2006;9:16-20. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/elib>. Ссылка активна на 01.08.2024 [Ermolov AS, Abakumov MM, Sokolov VA, et al. Structure of hospital mortality in combined trauma and ways to reduce it. *Surgery*. 2006;9:16-20. Available at: <https://elib.fesmu.ru/elib>. Accessed: 01.08.2024 (in Russian)].
7. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., и др. Распространенность и клиническое значение нозокомальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(5-6):32-42 [Yakovlev SV, Suvorova MP, Beloborodov VB, et al. Multicentre Study of the Prevalence and Clinical Value of Hospital-Acquired Infections in Emergency Hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2016;61(5-6):32-42 (in Russian)].
8. Tribble DR, Murray CK, Lloyd BA, et al. After the Battlefield: Infectious Complications among Wounded Warriors in the Trauma Infectious Disease Outcomes Study. *Military Medicine*. 2019;184(S2):18. DOI:10.1093/milmed/usz027
9. Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г., и др. Нозокомальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях. *Медицинский алфавит*. 2018;2(35):14-9 [Esaulenko NB, Kameneva OA, Kosyakova KG, et al. Nosocomial infections and microbiological monitoring in multidisciplinary medical institutions. *Medical alphabet*. 2018;2(35):14-9 (in Russian)].
10. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония. *РМЖ*. 2009;17(5):361-7 [Sinopalnikov AI, Zaitsev AA. Medlenno razreshaiushchayasia/nerazreshaiushchayasia vnebol'nichnaia pnevmoniiia. *RMZH*. 2009;17(5):361-7 (in Russian)].
11. EUCAST Guidance Documents. Available at: <https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments>. Accessed: 01.08.2024 (in Russian).

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Сиртуины и механизмы диабетического повреждения легких: научная дискуссия

С.Л. Бабак^{✉1}, М.В. Горбунова¹, А.Г. Малявин¹, В.С. Боровицкий²

¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФКУ «Научно-исследовательский институт Федеральной службы исполнения наказаний» Минюста России, Москва, Россия

Аннотация

Индукцированные повреждения тканей в органах-мишенях (почки, сердце, глаза, печени, коже, нервной системе) оказывают выраженное действие на заболеваемость и смертность пациентов от сахарного диабета (СД). Последние десятилетия активно обсуждается вопрос: следует ли считать легкие органом-мишенью СД? Накопленные данные демонстрируют гистологические и функциональные нарушения легких у пациентов с СД. Это позволяет предположить, что легкие являются органом-мишенью при СД. Известно, что сиртуины регулируют ряд физиологических процессов, отвечают за развитие резистентности к инсулину, что приводит к ожирению, СД 2-го типа, а также влияют на развитие болезней сердца и процессы старения. В обзоре мы постарались суммировать знания о вкладе сиртуинов в клеточную регуляцию и формирование легочного заболевания у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическое легкое, сиртуины

Для цитирования: Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г., Боровицкий В.С. Сиртуины и механизмы диабетического повреждения легких: научная дискуссия. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):624–627. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202973

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Sirtuins and mechanisms of diabetic lung damage: a scientific discussion. A review

Sergei L. Babak^{✉1}, Marina V. Gorbunova¹, Andrey G. Malyavin¹, Vladislav S. Borovitsky²

¹Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

²Research Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia, Moscow, Russia

Abstract

Induced tissue damage in target organs (kidneys, heart, eyes, liver, skin, nervous system) significantly contributes to the morbidity and mortality of patients from diabetes mellitus (DM). In recent decades, the question has been actively discussed: should the lungs be regarded as a target organ for diabetes? The collected data demonstrate histological and functional lung disorders in DM patients. This suggests that the lungs are a target organ for diabetes. It is known that sirtuins regulate a number of physiological processes and affect obesity, insulin resistance, type 2 DM, heart disease and aging. In this review, we have tried to summarize the knowledge about the contribution of sirtuins to cellular regulation and the formation of pulmonary disease in patients with type 2 DM.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic lung, sirtuins

For citation: Babak SL, Gorbunova MV, Malyavin AG, Borovitsky VS. Sirtuins and mechanisms of diabetic lung damage: a scientific discussion. A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):624–627. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202973

Введение

В настоящее время признано, что сахарный диабет 1-го (СД 1) и второго (СД 2) типа является широко распространенным хроническим неинфекционным заболеванием человека с высокой преждевременной смертностью. Осложнения СД 2 можно условно разделить на микро- и макрососудистые нарушения, в которых центральная роль принадлежит эндотелиальным повреждениям. Несмотря на обширную капиллярную сеть, легкие обычно не рассма-

триваются в качестве органа-мишени у пациентов с СД 2, даже учитывая доказательства взаимосвязи СД с нарушениями легочного матрикса и легочной функции [1]. Более того, СД 2 ускоряет прогрессирование и ухудшает прогноз пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [2], увеличивает тяжесть вторичной легочной гипертензии и вероятность фатальных событий [3].

Механизмы диабетического повреждения легких до сих пор неясны, но некоторые из них убедительны. Напри-

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии и пульмонологии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГОУ ВО «Российский университет медицины», врач-пульмонолог. E-mail: maliavin@mail.ru

Боровицкий Владислав Семенович – д-р мед. наук, науч. сотр. ФКУ НИИ ФСИН России. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

[✉]**Sergei L. Babak** – D. Sci. (Med.), 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; ORCID: 0000-0002-2039-0072

Andrey G. Malyavin – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: maliavin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6128-5914

Vladislav S. Borovitsky – D. Sci. (Med.), Research Institute of the Federal Penitentiary Service of Russia. E-mail: qwertyuiop54@yandex.ru; ORCID: 0009-0007-5964-7051

мер, чрезмерное гликозилирование белков способствует накоплению коллагена в соединительной ткани легких, что снижает их податливость растяжению. Кроме того, гипергликемия усиливает окислительное повреждение сосудов легких, приводит к потере микрососудистого резерва, а развивающееся системное воспаление усугубляет эндотелиальную дисфункцию [4]. Установлено, что лептин и резистентность к инсулину значимо изменяют легочные объемы [5], а биологические изменения легочного матрикса аналогичны таковым при старении тканей (сенесценции), что позволяет сделать вывод о взаимосвязи между диабетом и возможными нарушениями структуры и функции легких – диабетическим легким [6]. Семейство адениндинуклеотид (NAD⁺)-зависимых гистондеацетилаз (сиртуины млекопитающих – SIRT) играет важную роль в различных заболеваниях, в том числе и при СД 2 [7]. Считается, что сиртуины действуют на все известные механизмы диабетических нарушений, но лишь немногие исследования оценивают их вклад в патофизиологические изменения, не говоря уже о диабетических легочных поражениях [8]. В настоящем обзоре мы постарались суммировать знания о сиртуинах, их вкладе в клеточную регуляцию и формирование легочного заболевания у пациентов с СД 2.

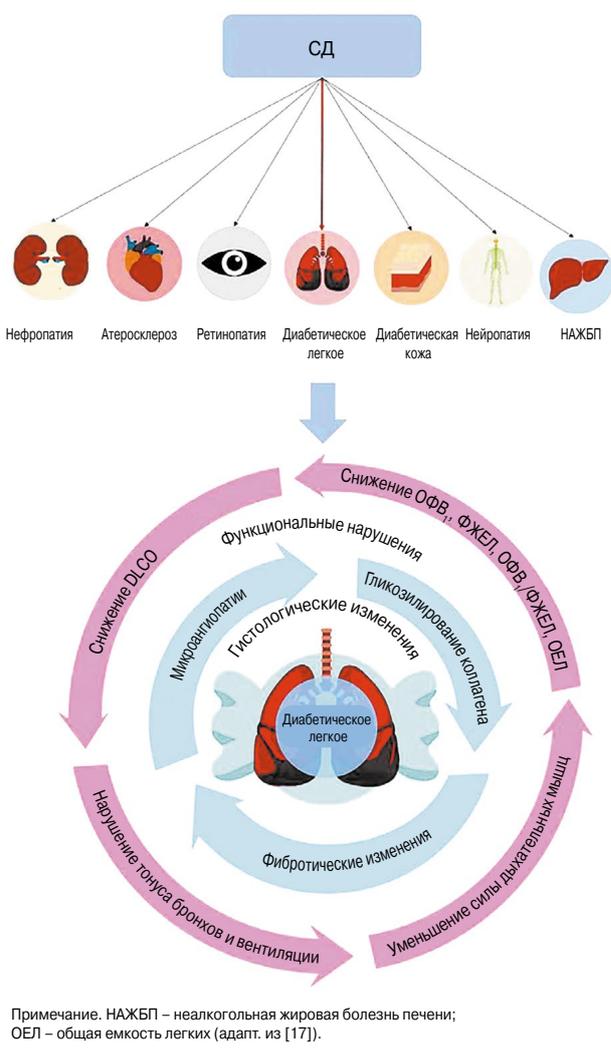
Гистологические изменения в легких при СД

Микроангиопатия является хорошо изученным осложнением СД 2, затрагивающим сетчатку, почки, периферическую и автономную нервную систему. Исследование гистологических изменений в легких пациентов с СД 2 установило значительное увеличение толщины базальной мембраны альвеолярного эпителия и эндотелиальной базальной мембраны капилляра, что изменяет газообменную возможность легких [9]. В другом исследовании повышенное гликозилирование нерастворимого коллагена паренхимы легких молодых пациентов с СД 1 было сопоставимо с таковым у пожилых лиц без СД, что свидетельствовало об ускоренном старении (сенесценции) легочного матрикса [10]. По данным ретроспективного продольного когортного исследования S. Ehrlich и соавт. (2010 г.), установлена высокая вероятность легочного фиброза у пациентов с СД 1 (относительный риск 1,54; 95% доверительный интервал 1,31–1,81) [11], что нашло подтверждение в многомерном менделевском анализе с двумя выборками Q. Kang и соавт. (2024 г.) образцов крови от 685 318 пациентов с СД (относительный риск 1,133; 95% доверительный интервал 1,011–1,270, $p=0,032$) [12]. Признается, что легочный фиброз является важной причиной преждевременной смерти пациентов с СД 2 [13].

Нарушения легочной функции при СД

В целом легочную функцию можно разделить на механическую (создание легочных объемов) и газообменную (диффузия кислорода и углекислого газа). Установлено, что диффузионная способность легких по оксиду углерода (DLCO) снижена у пациентов с СД 2 по сравнению со здоровыми лицами [14]. Более того, тяжесть ретинопатии и нефропатии больных СД 2 коррелирует со снижением DLCO [15], и наоборот, устойчивый контроль над гипергликемией повышает показатель DLCO [16]. Механическая функция легких оценивается объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), индексом Генслера (ОФВ₁/ФЖЕЛ), общей емкостью легких. Убедительно доказано, что существуют корреляции между указанными показателями и тяжестью СД 2 [16, 17]. Систематический обзор с метаанализом когортных исследований Y. Peng и соавт. (2020 г.) выявил выраженное снижение ОФВ₁, ФЖЕЛ, DLCO у коморбидных пациентов с ХОБЛ и СД 2 по сравнению с пациентами с ХОБЛ без СД. Снижение легочных показателей имело прямую корреляцию с уровнем гликемии, продолжительностью и тяжестью СД 2 [18]. Более того, у коморбидных

Рис. 1. Схематическое представление взаимосвязей между СД, структурными и функциональными легочными нарушениями.



пациентов с СД 2 значительно нарушались бронхиальный тонус [19], чувствительность рецепторов к гипоксии [20] и сила дыхательных мышц [21]. Все перечисленное позволяет говорить о том, что легкие человека могут быть органом-мишенью у пациентов с СД 2 (рис. 1) [17].

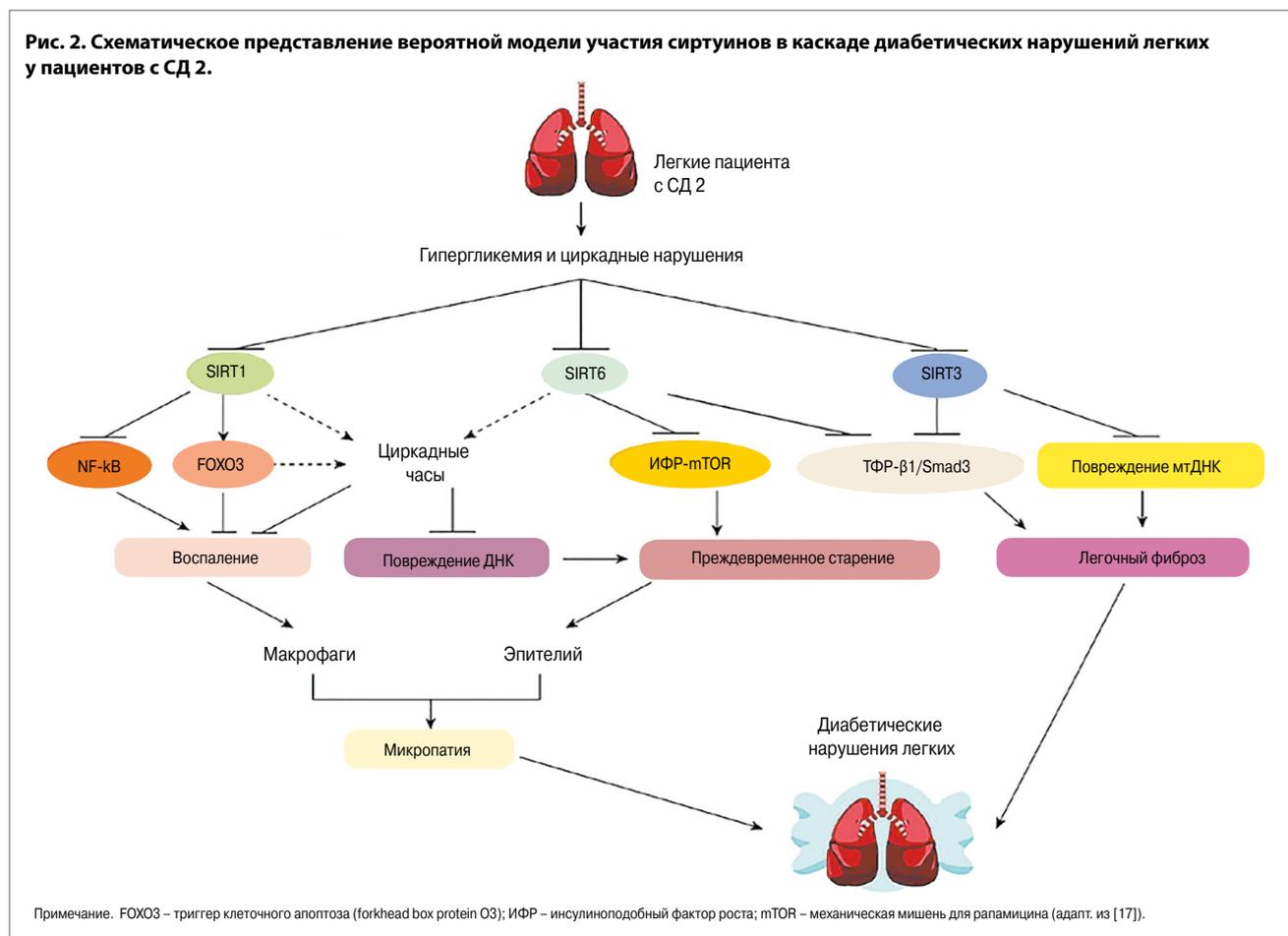
Сиртуины в патогенезе диабетических нарушений легкого

SIRT представлены семью основными белками (SIRT1 – SIRT7). Они демонстрируют различную субклеточную локализацию, регулируют широкий спектр клеточных процессов, отвечают за развитие резистентности к инсулину, что приводит к ожирению, СД 2, а также влияют на развитие болезней сердца и процессы старения [22]. Роль сиртуинов в регуляции инсулинорезистентности, участие их в неалкогольной жировой болезни печени и СД описаны ранее в работе B. Morris и соавт. (2013 г.). Авторами высказано предположение о том, что именно SIRT1, SIRT3, SIRT6 могут сокращать диабетические изменения в легких через уменьшение тяжести течения СД 2 [23].

Роль SIRT1 в патогенезе диабетических нарушений легкого

Возможно предположить, что SIRT1 ответственен за регуляцию циркадных часов в ответ на воспаление в легочном матриксе. Установлено, что острое и хроническое воздей-

Рис. 2. Схематическое представление вероятной модели участия сиртуинов в каскаде диабетических нарушений легких у пациентов с СД 2.



ствии табачного дыма на легкие человека снижает активность SIRT1 в макрофагах, эпителии и периферических тканях, что приводит:

- 1) к повышению ацетилирования фактора транскрипции p65 (RelA/p65) с последующей активацией пути ядерного фактора «каппа-би» [NF-κB] (усиление воспаления) [24];
- 2) к снижению активности белка, ответственного за контроль циркадных ритмов [BMAL1] (циркадные нарушения);
- 3) к активации цитотоксических Т-лимфоцитов [CD4, CD8] (иммунологические нарушения) [25].

В то же время активация SIRT1 в мононуклеарных клетках периферической крови положительно влияет на функцию легких у пациентов с ХОБЛ. Фактически SIRT1 подавляет воспаление в легких посредством регулирования циркадных часов и транскрипционных факторов, например NF-κB и триггера клеточного апоптоза; рис. 2 [26].

Роль SIRT3 в патогенезе диабетических нарушений легкого

Предположительно SIRT3 может отвечать за циркадную функцию митохондрий, преждевременное старение и фиброзные изменения в легочном матриксе. Так, у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом наблюдалось снижение активности SIRT3 в эпителии легких, на что указывали уровни ацетилированной митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD). Удаление SIRT3 способствовало фиброзным изменениям в легких за счет усиления повреждений в митохондриальной ДНК (мтДНК), апоптоза альвеолярных клеток, эпителиальных клеток и миофибробластов. Возможно, SIRT3 предотвращает фиброз легких через ингибирование сигнального пути трансформирующего фактора роста β (ТФР-β)/посредника сигналов, инициируемых ТФР-β (Smad3) [27]. Более того, локализация SIRT3 в митохондриях, которые по сути яв-

ляются метаболической фабрикой и источником энергии, позволяет ему участвовать в регуляции метаболизма, образовании активных форм кислорода, поддержании целостности мтДНК, а также влиять на преждевременное клеточное старение (рис. 2) [28].

Роль SIRT6 в патогенезе диабетических нарушений легкого

SIRT6 расположен в ядре клетки, конститутивно связан с хроматином и активно реагирует на воспалительные стимулы, тем самым оказывая значимое влияние на течение и тяжесть метаболических, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний [22, 23]. Предположительно, у SIRT6 имеются следующие свойства:

- 1) ингибирование процессов легочного фиброза через уменьшение преждевременного старения человеческих бронхиальных эпителиальных клеток (от англ. human bronchial epithelial cells – HBEC) посредством инактивации сигнального пути TGF-β/Smad3 [29];
- 2) индуцирование клеточного апоптоза через ослабление сигнального пути инсулиноподобного фактора роста (IGF-mTOR);
- 3) предотвращение старения и гибели эпителия дыхательных путей от экстракта сигаретного дыма [30].

Установлено, что уровень SIRT6 положительно коррелирует с индексом Генслера, а его экспрессия в легочном матриксе уменьшает степень функциональных нарушений. Это свидетельствует о возможности SIRT6 выступать в качестве фактора защиты легких у пациентов с СД 2 (рис. 2) [30].

Заключение

Механизмы диабетического повреждения легких до сих пор остаются невыясненными. Однако некоторые из них связаны с сиртуинами и их ролью в метаболических нарушениях, участием в окислительном стрессе, клеточных

реакциях повреждения/восстановления ДНК, что свидетельствует о потенциальной возможности этих белков влиять на диабетические повреждения легочного матрикса (так называемое диабетическое легкое). Из всех сиртуиновых представителей только SIRT1, SIRT3, SIRT6 напрямую вовлечены в процессы воспаления, регуляцию циркадных ритмов, а также в процессы старения и легочного ремоделирования. Предлагаемая гипотетическая модель основана как на доклинических исследованиях на лабораторных животных, так и на клинических исследованиях у коморбидных пациентов с легочными заболеваниями, что имеет сильные и слабые стороны в дискуссии о механизмах гипергликемических и циркадных повреждений легких у человека. Следует признать, что патогенез таких повреждений у пациентов с СД 2 остается малоизученным, что, очевидно, требует проведения дальнейших рандомизированных клинических 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.

Литература/References

- Wang W, Mei A, Qian H, et al. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:129-37. DOI:10.2147/COPD.S393323
- Cazzola M, Rogliani P, Ora J, et al. Hyperglycaemia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(21):3362. DOI:10.3390/diagnostics13213362
- Raslan AS, Quint JK, Cook S. All-Cause, Cardiovascular and Respiratory Mortality in People with Type 2 Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in England: A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:1207-18. DOI:10.2147/COPD.S407085
- Yadav R, Kailashya V, Sharma HB, et al. Persistent Hyperglycemia Worsens the Oleic Acid Induced Acute Lung Injury in Rat Model of Type II Diabetes Mellitus. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023;15(4):197-204. DOI:10.4103/jpbs.jpbs_391_23
- O'Donnell CP, Tankersley CG, Polotsky VP, et al. Leptin, obesity, and respiratory function. *Respir Physiol.* 2000;119(2-3):163-70. DOI:10.1016/S0034-5687(99)00111-5
- Dwivedi J, Wal P, Dash B, et al. Diabetic Pneumopathy- A Novel Diabetes-associated Complication: Pathophysiology, the Underlying Mechanism and Combination Medication. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2024;24(9):1027-52. DOI:10.2174/0118715303265960230926113201
- Masri S. Sirtuin-dependent clock control: new advances in metabolism, aging and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(6):521-7. DOI:10.1097/MCO.0000000000000219
- Wang CH, Wei YH. Roles of Mitochondrial Sirtuins in Mitochondrial Function, Redox Homeostasis, Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5266. DOI:10.3390/ijms21155266
- Zhang L, Jiang F, Xie Y, et al. Diabetic endothelial microangiopathy and pulmonary dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1073878. DOI:10.3389/fendo.2023.1073878
- Schneider SL, Kohn RR. Glucosylation of human collagen in aging and diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1980;66(5):1179-81. DOI:10.1172/JCI109950
- Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care.* 2010;33(1):55-60. DOI:10.2337/dc09-0880
- Kang Q, Ren J, Cong J, et al. Diabetes mellitus and idiopathic pulmonary fibrosis: a Mendelian randomization study. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):142. DOI:10.1186/s12890-024-02961-7
- Wang D, Ma Y, Tong X, et al. Diabetes Mellitus Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review From Clinical Appearance to Possible Pathogenesis. *Front Public Health.* 2020;8:196. DOI:10.3389/fpubh.2020.00196
- Mittal S, Jindal M, Srivastava S, et al. Evaluation of Pulmonary Functions in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Cureus.* 2023;15(3):e35628. DOI:10.7759/cureus.35628
- Pitocco D, Fuso L, Conte EG, et al. The diabetic lung – a new target organ? *Rev Diabet Stud.* 2012;9(1):23-35. DOI:10.1900/RDS.2012.9.23
- Tai H, Wang MY, Zhao YP, et al. The effect of alogliptin on pulmonary function in obese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(33):e4541. DOI:10.1097/MD.0000000000004541
- Zhou S, Dai YM, Zeng XF, et al. Circadian Clock and Sirtuins in Diabetic Lung: A Mechanistic Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:173. DOI:10.3389/fendo.2020.00173
- Peng Y, Zhong GC, Wang L, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, lung function and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):137. DOI:10.1186/s12890-020-1178-y
- Bottini P, Scionti L, Santeusano F, et al. Impairment of the respiratory system in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Nutr Metab.* 2000;13(3):165-72.
- Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A, et al. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax.* 1989;44(4):251-7. DOI:10.1136/thx.44.4.251
- Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(1):97-100. DOI:10.1164/ajrccm/143.1.97
- Guarente L, Franklin H. Epstein Lecture: Sirtuins, aging, and medicine. *N Engl J Med.* 2011;364(23):2235-44. DOI:10.1056/NEJMr1100831
- Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med.* 2013;56:133-71. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.525
- Di Vincenzo S, Heijink IH, Noordhoek JA, et al. SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells. *J Cell Mol Med.* 2018;22(4):2272-82. DOI:10.1111/jcmm.13509
- Hwang JW, Sundar IK, Yao H, et al. Circadian clock function is disrupted by environmental tobacco/cigarette smoke, leading to lung inflammation and injury via a SIRT1-BMAL1 pathway. *FASEB J.* 2014;28(1):176-94. DOI:10.1096/fj.13-232629
- Li S, Huang Q, He B. SIRT1 as a Potential Therapeutic Target for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2023;201(2):201-15. DOI:10.1007/s00408-023-00607-9
- Qin T, Song X, Shao Q, et al. Resveratrol ameliorates pathological fibrosis of the myodural bridge by regulating the SIRT3/TGF-β1/Smad pathway. *Heliyon.* 2024;10(15):e34974. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e34974
- Cheresh P, Kim SJ, Jablonski R, et al. SIRT3 Overexpression Ameliorates Asbestos-Induced Pulmonary Fibrosis, mt-DNA Damage, and Lung Fibrogenic Monocyte Recruitment. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6856. DOI:10.3390/ijms22136856
- Tian K, Chen P, Liu Z, et al. Sirtuin 6 inhibits epithelial to mesenchymal transition during idiopathic pulmonary fibrosis via inactivating TGF-β1/Smad3 signaling. *Oncotarget.* 2017;8(37):61011-24. DOI:10.18632/oncotarget.17723
- Takasaka N, Araya J, Hara H, et al. Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J Immunol.* 2014;192(3):958-68. DOI:10.4049/jimmunol.1302341

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.09.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU

Никотиновая зависимость – основной фактор риска формирования и развития хронической обструктивной болезни легких

А.В. Дзюбайло✉, В.С. Лотков

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Аннотация

В статье рассматривается вопрос изучения влияния никотиновой зависимости на развитие хронической обструктивной болезни легких как основного фактора формирования воспаления опосредованно, через употребление табакосодержащих, а также альтернативных табачных изделий, не только эпителия бронхов, но и эндотелиальных клеток крупных и мелких сосудов. Морфологическое изменение бронхолегочных структур приводит к выраженной гипоксии тканей, что в свою очередь утяжеляет течение основного заболевания, приводит к формированию сопутствующей патологии в виде сердечно-сосудистых заболеваний, патологии реологии крови, повышению рисков тромбозов. Не рассматривая в этом контексте риски ранней смерти, можно сказать с уверенностью, что снижение уровня качества жизни, деятельности человека будет напрямую зависеть от наличия постоянного и длительного употребления никотинсодержащих изделий.

Ключевые слова: курение, никотиновая зависимость, хроническая обструктивная болезнь легких

Для цитирования: Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Никотиновая зависимость – основной фактор риска формирования и развития хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):628–632. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202910

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Nicotine addiction is the main risk factor for the formation and development of chronic obstructive pulmonary disease: A review

Anna V. Dzyubailo✉, Vyacheslav S. Lotkov

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

The article considers the issue of studying the effect of nicotine dependence on the development of chronic obstructive pulmonary disease, as the main factor in the formation of inflammation mediated through the use of tobacco-containing, as well as alternative tobacco products, not only the epithelium of the bronchi, but also the endothelial cells of large and small vessels. Morphological changes in bronchopulmonary structures lead to pronounced tissue hypoxia, which in turn aggravates the course of the underlying disease, leads to the formation of concomitant pathology in the form of cardiovascular diseases, pathology of blood rheology, increased risks of thrombosis. Without considering the risks of early death in this context, we can say with confidence that a decrease in the level of quality of life and human activity will directly depend on the availability of constant and prolonged use of nicotine-containing products.

Keywords: smoking, nicotine addiction, chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Dzyubailo AV, Lotkov VS. Nicotine addiction is the main risk factor for the formation and development of chronic obstructive pulmonary disease: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):628–632. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202910

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) рассматривается как хроническое медленно прогрессирующее воспалительное заболевание, течение которого характеризуется периодически возникающими обострениями, возникает вследствие воздействия различных аэрополлютантов окружающей среды [1].

Наиболее агрессивным фактором риска развития заболеваний органов дыхания является табакокурение [2–4]. Около 50% курящих людей умирают из-за опосредованного курения, 1/2 из них теряют около 20 лет своей жизни [5].

Экономический ущерб от курения составляет более 15 млрд руб. в год и с каждым годом все растет. Никотиновая зависимость, формирующаяся в процессе постоян-

ного длительного употребления никотинсодержащих изделий, являющаяся значительной проблемой общественного здоровья, затрагивает более 1 млрд людей, с вовлечением детей и женщин во многих странах мира. Никотин является главным компонентом табачного дыма, который приводит к развитию зависимости [6]. Главный алкалоид листьев табака, содержание которого в сигаретах составляет около 95%, является основным фактором развития табачной зависимости. Несмотря на рекламу и использование маркетинговых инструментов, во многих исследованиях установлено, что в сигаретном дыме в среднем содержится от 0,3 до 1,26 мг никотина, однако при вдыхании не весь он попадает в организм человека [7, 8]. В массовой линейке производителей существует такое понятие, как крепость,

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Дзюбайло Анна Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и гемотрансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru

Лотков Вячеслав Семенович – д-р мед. наук, проф., проф. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. засл. деят. науки РФ, проф. В.В. Косарева ФГБОУ ВО СамГМУ

✉ Anna V. Dzyubailo – Cand. Sci. (Med.), Samara State Medical University. E-mail: adzyubajlo@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6908-4829

Vyacheslav S. Lotkov – D. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University. ORCID: 0000-0002-3995-6988

однако оно больше является субъективным. Вкус «легких» сигарет более слабый за счет большего количества перфораций в фильтре, в связи с чем большее количество воздуха проникает вместе с табачным дымом и «разбавляет» его вкус. В связи с этим 1 сигарета может обеспечить курильщика от 0,5 до 1,1 мг никотина. Табачная промышленность пришла к решению градации табачных изделий для сохранения объема продаж, мотивируя курильщиков переходить на более «легкие» сигареты для формирования мотивации постепенного отказа от курения. Учитывая рекламу «облегченности» сигарет, потребители могли увеличивать количество употребляемых сигарет, чем пагубная привычка только усиливалась. Также необходимо отметить, что при употреблении табачных изделий, в частности сигарет, не всегда курильщик стремится полностью выкурить сигарету, происходит процесс тления. Необходимо отметить, что на протяжении последних десятилетий опубликовано достаточно большое количество исследований, подтверждающих тот факт, что никотин, как и некоторые наркотические вещества, активирует мезолимбическую дофаминовую систему, оказывая на нее стимулирующее воздействие. Происходит усиление выработки дофамина в тегментальной области, которая отвечает за обучение и когнитивное поведение [9]. Таким образом, можно говорить о повышении возбуждения в дофаминовых нейронах и запуске мотивационных процессов. Стимуляция и десенситизация никотиновых ацетилхолиновых рецепторов регулируют не только число и степень активности самих рецепторов, но и высвобождение важнейших нейромедиаторов головного мозга – дофамина, норадреналина, серотонина, γ -аминомасляной кислоты, β -эндорфина и др. Все это приводит к тому, что для нормальной работы центральной нервной системы организму необходим никотин, так как эндогенные стимуляторы уже не справляются со своей работой, а без никотина появляются симптомы абстиненции – вялость, раздражительность, трудность концентрации, плохое настроение, прерывистый сон и др. Основную роль в регуляции высвобождения дофамина играют именно $\alpha_4\beta_2$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, которые локализируются преимущественно в вентральной покрышечной области. По некоторым данным, α_4 субъединицы определяют высокое сродство рецепторов к никотину, а β_2 субъединицы – взаимодействие с дофаминовой системой. Выделение дофамина в процессе табакокурения и определяет чувство удовольствия от курения.

Пороговым уровнем для развития никотиновой зависимости является употребление 5 мг никотина в день, означающее, что достигнуто употребление в среднем 5 и более сигарет в день [10]. Попадая в организм через слизистую оболочку дыхательных путей и пищеварительной трубки, никотин связывается с белками сыворотки крови. При снижении концентрации никотина в крови у курильщиков, как и при употреблении других веществ, вызываемых зависимостью, возникает необходимость в поддержании постоянной концентрации, иначе возникает абстинентный синдром. Данное состояние проявляется крайне негативными явлениями в виде тревожности, раздражительности, усталости, рассеянности, снижения внимания. Отсюда можно сделать вывод, что целью курения может быть не только желание получить удовольствие от множества эффектов никотина, но и потребность избавиться от симптомов абстинентного состояния [9, 11].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) систематизировала курение табака в разделе «Психические и поведенческие расстройства» как отдельную нозологическую форму F17 – «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с потреблением табака». Более подвержены рискам развития подростки, так как именно у них период пубертата является периодом повышенной

нейропластичности. Именно подростки могут испытывать симптомы аддикции при достаточно низких концентрациях никотина, нежели взрослые. Критерии зависимости от никотина в Международной классификации болезней 10-го пересмотра включают в себя 3 и более симптома, наблюдающиеся на протяжении более 12 мес: постоянное желание приема никотинсодержащих продуктов; безуспешные попытки сократить или контролировать использование никотина; появление синдрома отмены; повышение толерантности, проявляющееся:

- а) в отсутствии тошноты, головокружения и других характерных симптомов, несмотря на использование значительных количеств никотина;
- б) в недостаточном эффекте, наблюдаемом при продолжительном использовании одного и того же количества никотинсодержащих продуктов.

Никотиновая зависимость может быть определена как совокупность поведенческих, когнитивных и психологических расстройств, которые развиваются после периодического использования табака и никотинсодержащих изделий и включают в себя сильное, сложно контролируемое желание курить, сохраняющее эту привычку, несмотря на последствия, возрастание толерантности к никотину и наличие симптомов отмены.

Еще одной из основных форм употребления никотина, наиболее распространенной во всем мире, в последние десятилетия считается курение кальяна [12–18]. Систематический обзор проводимых исследований влияния курения кальяна показал, что вредное воздействие приводит к хроническим заболеваниям бронхолегочной системы, обусловленным воздействием на респираторный тракт полного состава табачного дыма, частым респираторным заболеваниями, онкологии и воспалительным заболеваниями слизистой оболочки полости рта [14]. Очень важно отметить еще одну особенность. Кроме вреда от активного использования кальяна, особенно в закрытых помещениях (в кафе, ресторанах, кальянных, барах), воздействию кальянного дыма подвергаются рядом находящиеся некурящие люди [19]. Курение кальяна значительно увеличивает риски передачи инфекционных заболеваний, передающихся фекально-оральным путем [7, 15]. Никотин, содержащийся в любой табачной продукции, всасывается через слизистую оболочку полости рта, дыхательных путей (при глубоком вдохе – 90% никотина), желудочно-кишечного тракта. Через 10–15 с от начала курения никотин достигает центральной нервной системы [8, 10]. Существует бытовое мнение, согласно которому курение кальяна вызывает меньшую никотиновую зависимость и менее вредно, чем курение сигарет [9]. При проведении расчета и анализа количества и состава табачного дыма, образующегося в процессе выкуривания 1 сигареты и курения кальяна, установлено, что курение кальяна генерирует в 35 раз больше табачного дыма, содержащего кроме никотина прочие вещества в виде смол, солей тяжелых металлов, в 5 раз больше канцерогенных ароматических углеводородов, альдегидов и в 35 раз больше окиси углерода [20–24]. Из данного расчета установлено, что ежедневное курение кальяна по поглощению никотина равносильно выкуриванию 10 сигарет в день [8].

Механизм формирования никотиновой зависимости и даже сам процесс действия никотина на организм очень сложен и до сих пор изучен не полностью.

Негативное воздействие никотинсодержащих курительных изделий начинает вносить свой негативный вклад в развитие патологических состояний с воздействия высоких температур. Температура оказывает влияние на слизистые оболочки рта и носоглотки. Капилляры, расположенные в слизистой полости рта, расширяются, слизистая оболочка (щек, неба, десен) подвергается раздражению, воспаляется. Тепло табачного дыма и находящиеся в нем химические вещества (аммиак, кислоты и иные) раздражают слюнные

железы. Наступает усиленное выделение слюны, которую курильщики вынуждены сплевывать. Часть слюны они проглатывают. Ядовитые вещества дыма (анилин, сероводород и иные), переходя в слюну, действуют на слизистую оболочку желудка, что не проходит бесследно (возникают потеря аппетита, боли в области желудка, чередование запора и поноса, гастрит, язва желудка и др.).

Табакокурение вызывает нарушения во всех звеньях процесса дыхания: нарушается функция внешнего дыхания с падением функции легких, снижается диффузная способность легких, ухудшаются оксигенация крови и транспорт кислорода к тканям [25]. Курение ведет к увеличению содержания иммунных клеток в нижних отделах дыхательной системы. Под сильнейшим воздействием газовой фазы табачного дыма, содержащего монооксид углерода, ацетальдегид, оксиды азота, цианид водорода, акролеин, ацетон, метанол, аммоний, бензен, формальдегид, нитрозамины и винилхлорид, обладающего сильным окислительным потенциалом, так как и газовая фаза, и смолы содержат высокие концентрации свободных радикалов, возникают отек, воспаление и нарушение кровообращения в стенке бронхального дерева. Процессы повреждения легочной ткани, происходящие при ХОБЛ, составляют суть хронически текущего воспаления, регулируются громадным количеством внешних и внутренних биологически активных веществ и проявляются на всех уровнях респираторной системы. В результате хронического воспаления происходит перестройка бронхов. Прогрессирующий характер ХОБЛ предполагает неуклонное ослабление естественных защитных систем органов дыхания, что создает благоприятные условия для инфицирования дыхательной системы, приводит к частым простудным и воспалительным заболеваниям. Многие вещества, а также свободные радикалы, находящиеся в большом количестве в табачном дыме, оказывают местное воздействие на легкие, приводя к развитию системных и функциональных нарушений. Попадая в легкие, свободные радикалы сами вступают в окислительные реакции или участвуют в цепи образования более агрессивных радикалов, к которым относятся в первую очередь реактивные кислородные формы [26]. Кроме того, существуют вещества, которые, поглощая радикалы, нейтрализуют их и тем самым предотвращают развитие воспалительного процесса. Оксиданты продуцируются гранулоцитами и макрофагами для разрушения микроорганизмов, поступивших в организм. Оксидативному поражению подвергаются также окружающие ткани. Респираторный тракт имеет эффективную систему антиоксидантов, которые нейтрализуют оксидативные реакции. Это происходит в случае сбалансированного соотношения оксидантов и антиоксидантов. При преобладании оксидантов над антиоксидантами развивается оксидативный стресс, при котором респираторный тракт подвергается структурным и функциональным нарушениям.

Оксидативный стресс – один из важных элементов патогенетического воздействия нейтрофилов.

Нейтрофилез бронхоальвеолярного лаважа в значительной степени способствует развитию обструкции дыхательных путей вследствие повышения активности нейтрофильной эластазы [27, 28]. Сигаретный дым – наиболее опасный инициатор оксидативного стресса в легких. Основными оксидантами табачного дыма являются кислород, озон, перекись водорода, хлорноватистая кислота [29].

Альвеолярные макрофаги курящего человека содержат большее количество железа и высвобождают больше свободного железа, чем макрофаги некурящих [30]. Свободное железо способствует образованию реактивных гидроксильных радикалов. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на ключевые структуры легких, стимулируют образование тромбосанов, уменьшают активность сурфактанта, повреждают фибробласты, усиливают эндотелиальную проходимость [31–33].

Доказано, что при увеличенном содержании оксидантов снижается синтез эластина и коллагена, разрушается структура внеклеточного матрикса, в частности гиалуроната [34].

Оксидативный стресс также инициирует и усиливает изменения бронхальной стенки. Перекисное окисление липидов может приводить к высвобождению арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов, способствуя высвобождению простагландинов и лейкотриенов. Увеличивается продукция интерлейкина-1 и 8 [35]. Оксидативный стресс может инактивировать антипротеазы, такие как ингибитор α 1-протеиназы и ингибитор лейкопротеазы. Изменения в эпителиальном альвеолярном слое являются результатом как прямого воздействия поступивших со вдохом оксидантов, так и иных перечисленных изменений [36].

Под воздействием табачного дыма может наблюдаться секвестрация нейтрофилов в легочном микроциркуляторном русле [37]. Увеличение количества длительности нахождения этих клеток воспаления содействует местному увеличению продукции свободных радикалов и привлечению новых клеток воспаления. Повреждающее действие табачного дыма приводит к возникновению дефицита антиоксидантов [38, 39].

В результате оксидативный стресс активирует фактор транскрипции ядерного фактора, который переключает гены на выработку фактора некроза опухоли α , интерлейкина-8 и других белков воспаления, таким образом усиливая воспалительный процесс [40].

У страдающих ХОБЛ курильщиков отмечена более высокая плотность Т-лимфоцитов CD8+ бронхальной стенки, чем у курящих с сохраненной легочной функцией, при этом плотность Т-лимфоцитов CD4+, нейтрофилов и макрофагов не установлена [41, 42]. Напротив, I. Vachier и соавт. выявили качественные различия бронхального воспаления в зависимости от наличия ХОБЛ у курящего [42]. Так, у больных Т-лимфоциты CD8+ обнаружены вместе с нейтрофилами и макрофагами, а у лиц со здоровой легочной функцией – вместе с эозинофилами.

Анализ биоптатов с внутренней стенки бронхов более 100 больных ХОБЛ одинаковой степени тяжести – курильщиков и бывших курильщиков – не показал различий ни по числу клеток воспаления каждого типа, ни по концентрации медиаторов воспаления [43]. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ХОБЛ характер воспаления сохраняется и после прекращения курения.

По мере возрастания тяжести ХОБЛ при изучении изменений мелких бронхов и бронхиол J. Hogg и соавт. наблюдали прогрессирующее утолщение стенки бронха, вызванное накоплением клеток воспаления, а также накоплением избытка слизи в просвете бронха [44]. Инфильтрат стенки бронха преимущественно состоял из нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (CD4 и CD8). В случае тяжелой и крайне тяжелой степени (по классификации Международной инициативной группы по проблемам ХОБЛ) лимфоциты организовались в фолликулы, что указывает на развитие адаптивного иммунного ответа, вероятно, как реакции на колонизацию дыхательных путей микрофлорой, что характерно для поздней стадии ХОБЛ.

Заключение

Таким образом, наиболее действенным методом профилактики прогрессирования ХОБЛ является устранение факторов риска развития заболевания, в первую очередь отказ от курения (уровень доказательности I) [45].

Если говорить о профилактике отказа от табакокурения, то самая большая проблема для человека, бросающего курить, заключается в необходимости ломки стереотипов. Только 25% курящих людей имеют физическую зависимость от табака, остальные 75%, по данным специали-

стов, могут отказаться от табакокурения. Прежде всего не все курящие желали бы резко прекратить курение. При этом призывами к ним бросить курить обойтись нельзя, так как курение воздействует на эмоционально-волевую сферу человека, становясь как бы объективной потребностью, и чисто логическими доводами убедить курящего во вреде курения трудно, нужны яркие эмоциональные воздействия, вырабатывающие отрицательное отношение к табаку. Как правило, систематическое запугивание курящих лишь приводит к дополнительному нервному напряжению, так как, не имея сил оставить пагубную привычку, курящий, осознавая вред табака, живет в постоянном страхе из-за того, что продолжает себя отравлять. Молодых же людей страхом будущих болезней не испугаешь, так как эти болезни предполагаются в будущем, а сигарета по той или иной причине представляется им необходимой именно сейчас.

Курение является одной из основных причин хронических неинфекционных заболеваний, смертность от которых в России составляет 75–80% общей смертности. В то же время среди предотвратимых причин смертности курение занимает 1-е место. Наиболее эффективным методом профилактики ассоциированных с курением заболеваний является полный отказ от этой привычки [46]. Без хорошо поставленного антитабачного воспитания подрастающего поколения проблема не может быть решена. Данные аспекты необходимо учитывать на уровне государства. Согласно Рамочной конвенции ВОЗ производителям табачных изделий запрещено маркировать сигареты на «легкие». Так, 11 апреля 2008 г. Госдума РФ ратифицировала Рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака. Правительство РФ проводит активную работу по профилактике курения и сформировало Концепцию осуществления государственной политики противодействию потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции. Опубликовано Распоряжение Правительства РФ от 18 ноября 2019 г. №2732-р «О Концепции осуществления государственной политики противодействия потреблению табака и иной никотинсодержащей продукции в РФ на период до 2035 г. и дальнейшую перспективу». С 31 июля 2020 г. вступил в силу Федеральный закон №303-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросу охраны здоровья граждан от последствий потребления никотинсодержащей продукции», который вносит изменения в Федеральный закон от 23 февраля 2013 г. №15 и Кодекс РФ об административных правонарушениях.

В свою очередь это воспитание требует изучения психологии курящих, психологии отказа от курения, психологии наиболее вероятных потенциальных курильщиков, т.е. изучения психологического предрасположения к курению. В основе первичной профилактики курения, несомненно, лежит популяризаторский подход, осуществляемый в школьный и студенческий периоды жизни человека. Как ученик овладевает умением читать и писать, так и курильщику необходимо усваивать основы здорового образа жизни.

В краткосрочной перспективе для курильщиков с сильной никотиновой зависимостью целесообразно рассматривать переход на никотинзаместительную терапию исключительно при назначении врачом. В долгосрочной перспективе курение должно быть полностью ликвидировано. Профилактика, основанная на научных данных, является наиболее эффективным методом снижения смертности от всех причин.

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. Пульмонология: национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Pulmonologija: natsionalnoe rukovodstvo. Pod red. AG Chuchalina. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
2. Tobacco fact sheet No. 339. In: World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en>. Accessed: 31.10.2023.
3. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., и др. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных с хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;6(90):75-8 [Antonov VN, Ignatova GL, Rodionova OV, et al. Smoking and functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2014;6(90):75-8 (in Russian)].
4. Пятин В.Ф., Мокин Е.Д. Сравнительная клинико-функциональная оценка статуса легочного здоровья у курящих и некурящих молодых людей. *Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2017;19(3):65-7 [Pyatin VF, Mokin ED. The comparative clinic-functional assessment of the status of pulmonary health in smokers and nonsmokers of young people. *Health and Education Millennium*. 2017;19(3):65-7 (in Russian)].
5. Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, et al. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J*. 2014;43(4):993-1002.
6. Куташов В.А., Сахаров И.Е. Табакокурение. В кн.: Наркология. Клиника. Диагностика. Лечение. Воронеж. 2016; с. 721-55 [Kutashov VA, Sakharov IE. Tabakokurenje. V kn.: Narkologija. Klinika. Diagnostika. Lechenie. Voronezh. 2016; p. 721-55 (in Russian)].
7. Neergaard JM, Singh P, Job J, Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(10):987-94.
8. Зайцева О.Е., Масаргутов Р.М., Юлдашев В.Л. Табачная зависимость и метаболизм никотина: есть взаимосвязь? *Фундаментальные исследования*. 2014;10:1612-6 [Zaiceva OE, Masagutov RM, Iuldashev VL. Tabachnaia zavisimost i metabolizm nikotina: est vzaimosviaz? *Fundamentalnyye Issledovaniia*. 2014;10:1612-6 (in Russian)].
9. Wang C, Qian W, Zhang M. Advance in studies on dopamine system related genetic polymorphisms associated with nicotine dependence. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2014;31(3):334-7.
10. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;(192):29-60.
11. Maccani MA, Knopik VS. Cigarette Smoke Exposure-Associated Alterations to Non-Coding RNA. *Front Genet*. 2012;3:53.
12. Carroll MV, Shensa A, Primack BA. A comparison of cigarette- and hookah-related videos on YouTube. *Tob Control*. 2013;22(5):319-23.
13. Cobb CO, Shihadeh AL, Weaver MF, Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking and cigarette smoking: a direct comparison of toxicant exposure and subjective effects. *Nicotine Tob Res*. 2011;13(2):78-87.
14. Cobb CO, Ward KD, Maziak W, et al. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. *Am J Health Behav*. 2010;34(3):275-85.
15. Martinasek MP, McDermott RJ, Martini L. Waterpipe (hookah) tobacco smoking among youth. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(2):34-57.
16. Maziak W. The global epidemic of waterpipe smoking. *Addict Behav*. 2011;36(1-2):1-5.
17. Maziak W. The waterpipe: an emerging global risk for cancer. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(1):1-4.
18. Maziak W, Ward KD, Afifi Soweid RA, Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tob Control*. 2004;13(4):327-33.
19. Fromme H, Dietrich S, Heitmann D, et al. Indoor air contamination during a waterpipe (narghile) smoking session. *Food Chem Toxicol*. 2009;47(7):1636-41.
20. Daher N, Saleh R, Jaroudi E, et al. Comparison of carcinogen, carbon monoxide, and ultrafine particle emissions from narghile waterpipe and cigarette smoking: Sidestream smoke measurements and assessment of second-hand smoke emission factors. *Atmos Environ*. 2010;44(1):8-14.

21. Goniewicz ML, Eisner MD, Laczcano-Ponce E, et al. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(3):202-8.
22. Katurji M, Daher N, Sheheiti H, et al. Direct measurement of toxicants inhaled by waterpipe users in the natural environment using a real-time in situ sampling technique. *Inhal Toxicol.* 2010;2(13):1101-9.
23. Moran VE. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption. *Front Pharmacol.* 2012;3:173.
24. Primack BA, Sidani JE, Agarwal AA, et al. Prevalence of and Associations with Waterpipe Tobacco Smoking among U.S. University Students. *Ann Behav Med.* 2008;36(1):81-6.
25. Стрюк Р.И., Локшина Э.Э., Брыткова Я.В., и др. Негативный эффект аддитивного воздействия курения табака и железодефицитной анемии во время беременности. *Лечебное дело.* 2023;1:81-8 [Stryuk RI, Lokshina EE, Brytkova YaV, et al. Negative effect of additive exposure to tobacco smoking and iron-deficiency anemia during pregnancy *Lechebnoe Delo.* 2023;1:81-8 (in Russian)].
26. Казачков Е.Л., Кузнецова А.Б., Шумилина К.С. Современное учение о хронической обструктивной болезни легких: вопросы терминологии, этиологии, механизмов развития, патоморфологии (обзор литературы). *Вестник Челябинской областной клинической больницы.* 2009;3(6):39-44 [Kazachkov EL, Kuznetsova AB, Shumilina KS. *Sovremennoe uchenie o khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: voprosy terminologii, etiologii, mekhanizmov razvitiia, patomorfologii (obzor literatury). Vestnik Cheliabinskoi Oblastnoi Klinicheskoi Bolnitsy.* 2009;3(6):39-44 (in Russian)].
27. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(9):1004-14.
28. Morrison D, Rahman I, Lannan S, et al. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):473-9.
29. Mateos F, Brock JH, Pérez-Arellano JL. Iron metabolism in the lower respiratory tract. *Thorax.* 1998;53(7):594-600.
30. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких. М. – Воронеж, 2000 [Zemskov AM, Zemskov VM, Karaulov AV. *Immunopatologiya i immunokorreksiia nespetsificheskikh vospalitelnykh zabolevaniy legkikh.* Moscow – Voronezh, 2000 (in Russian)].
31. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология: учебное пособие. М., 2002 [Karaulov AV. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: uchebnoe posobie.* Moscow, 2002 (in Russian)].
32. Вихрева О.В. Современные медикаментозные методы лечения табачной зависимости (обзор литературы). *Профилактика заболеваний и укрепления здоровья.* 2002;3:35-42 [Vikhreva OV. *Sovremennye medikamentoznye metody lecheniya tabachnoi zavisimosti (obzor literatury). Profilaktika Zabolevaniy i Ukrepleniya Zdorov'ya.* 2002;3:35-42 (in Russian)].
33. Warren JS, Johnson KJ, Ward PA. Consequences of oxidant injury. The Lung Scientific Foundations. Eds RG Crystal, JB West, ER Weibel, et al. 2nd ed. NY: RavenPress, 1997; p. 2279-88.
34. Ghezzi P, Dinarello CA, Bianchi M, et al. Hypoxia increases production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human mononuclear cells. *Cytokine.* 1991;3(3):189-94.
35. Cotgreave IA, Eklund A, Larsson K, et al. No penetration of orally administered N-acetylcysteine into bronchoalveolar lavage fluid. *Eur J Respir Dis.* 1987;70(2):73-7.
36. MacNee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):195-207.
37. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, et al. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):1055-60.
38. Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting beta2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J.* 2002;19(1):182-91.
39. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2022;399(10342):2227-42.
40. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):822-6.
41. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1304-9.
42. Vachier I, Vignola AM, Chiappara G, et al. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax.* 2004;59(4):303-7.
43. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J.* 2007;30(3):467-71.
44. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-53.
45. Андреева Е.А., Похазникова М.А., Кузнецова О.Ю. Распространенность курения среди жителей двух городов северо-западного региона России по данным международного исследования «респект». *Профилактическая медицина.* 2020;23(1):92-9 [Andreeva EA, Pokhaznikova MA, Kuznetsova OYu. *The prevalence of smoking among residents of two cities in the North-West region of Russia according to the RESPECT international study. Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(1):92-9 (in Russian)].
46. Дзюбайло А.В., Лотков В.С. Никотиновая зависимость и гормональный дисбаланс у беременных курильщиц с разной степенью тяжести ХОБЛ. *Вестник современной клинической медицины.* 2023;16(2):18-22 [Dzyubailo AV, Lotkov VS. *Nicotine addiction and hormonal imbalance in pregnant smokers with varying degrees of COPD severity. Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2023;16(2):18-22 (in Russian)]. DOI:10.20969/VSKM.2023.16(2).18-22

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024



OMNIDOCTOR.RU