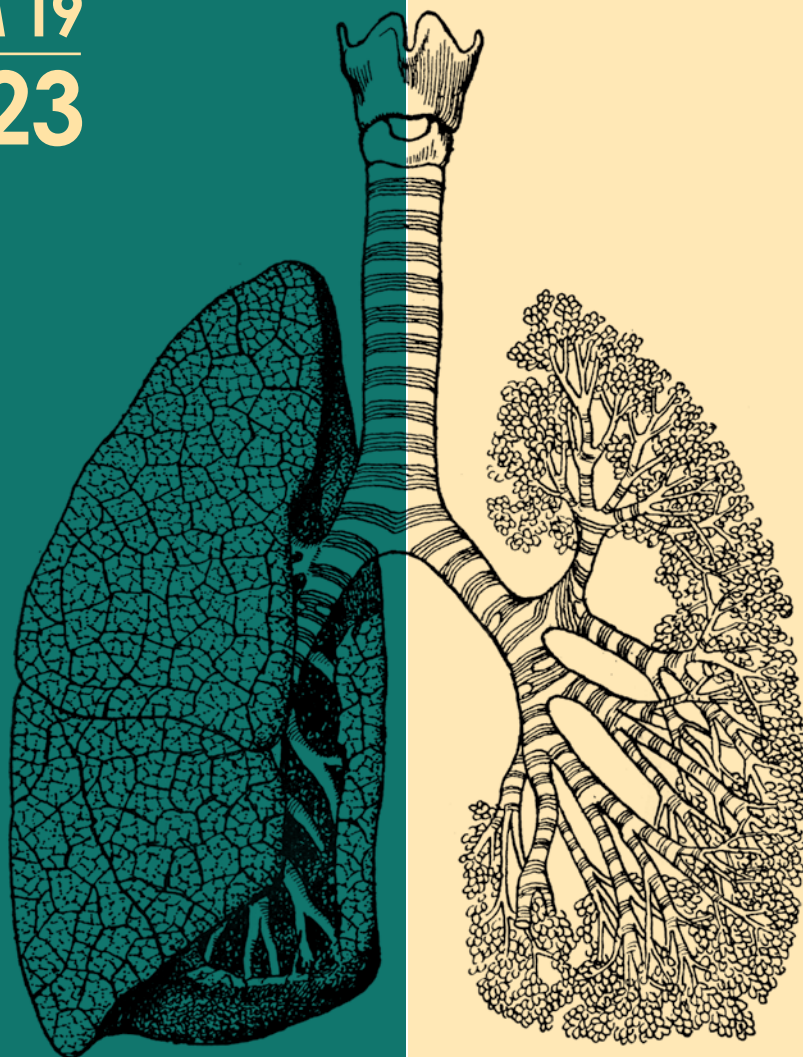


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **13** ТОМ 19
2023



ПУЛЬМОНОЛОГИЯ И ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ №1

О роли микробиоты зева в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста

Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов при аллергических заболеваниях

Тактика ведения детей со сниженной слуховой функцией на фоне патологии лимфоидного кольца глотки



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Эффективная фармакотерапия. 2023.

Том 19. № 13.

Пульмонология и оториноларингология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru

Научный редактор выпуска

С.В. РЯЗАНЦЕВ, д.м.н., проф.

Руководитель проекта

«Пульмонология и оториноларингология»

А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2023.

Volume 19. Issue 13.

Pulmonology & Otorhinolaryngology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

Scientific Editor of the Issue

S.V. RYAZANTSEV, PhD, Prof.

Advertising Manager

«Pulmonology & Otorhinolaryngology»

A. PEREVEZENTSEVA

(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), MD, PhD (Moscow)
Fail T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nikolay A. DAIKHES, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNYAZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. КАМЧАТНОВ,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 25 000 экз. Выходит 5 раз в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 25 000 copies. Published 5 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

Е.В. ТЫРНОВА, С.Н. ЛАРИОНОВА, М.В. ДРОЗДОВА
Оценка роли микробиоты зева в формировании
хронического лимфопролиферативного синдрома
лор-органов у детей младшего возраста 6

М.Л. БЛИНОВА, А.Е. ГОЛОВАНОВ, В.С. ИСАЧЕНКО,
И.А. АНИКИН, С.В. АСТАЩЕНКО, В.В. ДВОРЯНЧИКОВ
Пролонгированное транстубарное интратимпанальное
введение дексаметазона пациентам после стапедопластики
с целью коррекции кохлеовестибулярных нарушений
(сообщение 1) 14

М.А. БУДКОВАЯ, С.А. РЕБРОВА
Опыт применения биологической терапии
у пациентов с полипозным риносинуситом
на этапе предоперационной подготовки 22

В.С. ИСАЧЕНКО, В.В. ДВОРЯНЧИКОВ, М.Л. БЛИНОВА,
К.И. СОТНИКОВА, С.С. ПАВЛОВА
Оптимизация периоперационных мероприятий
у пациентов с отосклерозом 28

Клиническая эффективность

Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, Е.В. САФОШКИНА, Э.Х. АНАЕВ,
А.А. КАМЕЛЕВА, М.А. МАКАРОВА
Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов:
в фокусе внимания биластин 34

Обзор

П.Е. КОЛЕСНИКОВ, А.А. ВИЗЕЛЬ
Значимость усталости у пациентов, перенесших COVID-19 40

Клиническая практика

М.В. ДРОЗДОВА, В.В. ДВОРЯНЧИКОВ, Д.В. СПЕКОВ,
А.В. АНДРИАНОВ
Особенности дифференциальной диагностики
экссудативного среднего отита и негнойных заболеваний уха
у детей при патологии лимфоидного кольца глотки 48

С.Н. ЛАРИОНОВА, М.В. ДРОЗДОВА, Е.В. ТЫРНОВА
К вопросу о вариантах хирургического лечения
гипертрофии небных миндалин у детей младшего возраста 54

Contents

Clinical Studies

E.V. TYRNOVA, S.N. LARIONOVA, M.V. DROZDOVA
Assessment of the Throat Microbiota Role in the Formation
of ENT Organs Chronic Lymphoproliferative Syndrome
in the Young Children

M.L. BLINOVA, A.Ye. GOLOVANOV, V.S. ISACHENKO,
I.A. ANIKIN, S.V. ASTASHCHENKO, V.V. DVORYANCHIKOV
Prolonged Transtubar Intratympanic Administration
of Dexamethasone to Patients After Stapedoplasty in
Order to Correct Cochleovestibular Disorders
(Message 1)

M.A. BUDKOVAYA, S.A. REBROVA
Experience in the Use of Biological Therapy in Patients
with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps
at the Stage of Preoperative Preparation

V.S. ISACHENKO, V.V. DVORYANCHIKOV, M.L. BLINOVA,
K.I. SOTNIKOVA, S.S. PAVLOVA
Optimization of Perioperative Measures in Patients
with Otosclerosis

Clinical Efficacy

N.P. KNYAZHESKAYA, E.V. SAFOSHKINA, A.Kh. ANAEV,
A.A. KAMELEVA, M.A. MAKAROVA
Efficacy and Safety of Antihistamines:
Bilastin Is in Focus

Review

P.E. KOLESNIKOV, A.A. VIZEL
Significance of Fatigue in COVID-19 Patients

Clinical Practice

M.V. DROZDOVA, V.V. DVORYANCHIKOV, D.V. SPEKOV,
A.V. ANDRIANOV
Features of the Differential Diagnosis of Exudative Otitis Media
and Non-Purulent Ear Diseases in Children with Pathology
of the Lymphoid Ring of the Pharynx

S.N. LARIONOVA, M.V. DROZDOVA, E.V. TYRNOVA
On the Question of Options for Surgical Treatment
of the Palatine Tonsils Hypertrophy in the Young Children



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



RU-NIX-13-2022-v1 - print. Одобрено: июль 2022

Реклама

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки).

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита; для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы; для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и Р-гликопротеина таких как, например, кетоконазол, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дилтиазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерами предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Оценка роли микробиоты зева в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста

Е.В. Тырнова, к.м.н., С.Н. Ларионова, М.В. Дроздова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Елена Валентиновна Тырнова, 7101755@mail.ru

Для цитирования: Тырнова Е.В., Ларионова С.Н., Дроздова М.В. Оценка роли микробиоты зева в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 6–13.
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-6-13

Введение. Этиология хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста до сих пор не полностью расшифрована.

Цель – оценить роль микробиоты ротоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста.

Материал и методы. У 44 пациентов в возрасте двух-трех лет выполнены культуральные бактериологические исследования мазков из зева, серологические и молекулярно-генетические анализы маркеров вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в крови, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и реакция иммунофлуоресценции в соскобах медиальной поверхности миндалин.

Результаты. В мазках из глотки рост микроорганизмов условно-патогенной и сапрофитной микробиоты не обнаружен в диагностически значимом количестве у 5,88% детей. Изолированный рост нормальной аэробной и/или факультативно-анаэробной микробиоты наблюдался у 33,33% детей. Условно-патогенная микробиота выявлена в 60,78% случаев, в том числе ассоциации сапрофитной микробиоты и условно-патогенных микроорганизмов – в 29,41% случаев. Наиболее часто у детей обнаруживали *Staphylococcus aureus* (61,29%). Известные респираторные патогены встречались реже: *Haemophilus influenzae* – 29,04%, *Streptococcus pneumoniae* – 12,91%, *Moraxella catarrhalis* – 3,23%. *Str. pyogenes* группы А выделен также в 3,23% случаев. У большинства пациентов (77,41%) выявлен один вид патобионтов. Инфицирование герпесвирусными инфекциями установлено у 97,73% детей, в том числе ВЭБ – у 70,45%, ВГЧ-6 – у 54,55%, ЦМВ – у 50,00% детей. Преобладали микст-инфекции (62,79%). Среди моноинфекций превалировала ВЭБ-инфекция (68,75%). Активная стадия герпесвирусной инфекции отмечалась в 63,64% случаев, из них в 64,29% имели место микст-инфекции. Признаки активной ВЭБ-инфекции зафиксированы у 52,27% детей, реактивация ВГЧ-6 – у 18,18%, активная персистенция ЦМВ – у 6,82%. Активная стадия герпесвирусных инфекций подтверждена исследованием браши-мазков слизистой оболочки зева методами иммунофлуоресценции и ПЦР.

Заключение. Выполненные традиционные полуколичественные исследования культур бактериальных колоний из образцов биотопа ротоглотки не выявили единый этиологический агент (патоген) хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста.

Ключевые слова: зев, дети, лимфопролиферативный синдром, микробиота, вирус Эпштейна – Барр, ВЭБ, цитомегаловирус, ЦМВ, вирус герпеса человека 6-го типа, ВГЧ-6

Введение

В этиологии и патогенезе множества заболеваний важную роль играет микробиота человека [1, 2]. Уточнение этой комплексной роли требует целенаправленной характеристики микробных сообществ, населяющих соответствующие экологические ниши в критические периоды патогенеза.

Верхние дыхательные пути детей младшего возраста (до 36 месяцев жизни) часто бессимптомно колонизируют *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus* [3]. В то же время *Str. pneumoniae*, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* – наиболее распространенные возбудители среднего отита. *Str. pneumoniae* также часто вызывает пневмонию, сеп-



сис и менингит у детей раннего возраста. *S. aureus* ассоциируется с широким спектром заболеваний, включая инфекции мягких тканей, сепсис и пневмонию. Колонизация является начальным этапом патологического процесса, а колонизированные дети служат резервуаром для дальнейшей передачи инфекции [3].

Объектом для изучения в настоящей работе стало горло, в частности ротоглотка, которая является доступным источником микробных сообществ лор-органов, а также своеобразным коридором для продвижения патогенов, ассоциированных с заболеваниями нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта.

Хроническая патология лимфаденоидного глоточного кольца доминирует в структуре заболеваемости детей младшего возраста. К заболеваниям с лимфопролиферативным синдромом относят доброкачественные заболевания инфекционной природы, сопровождающиеся увеличением периферических лимфоидных органов (лимфатических узлов, миндалин, иногда печени и селезенки) [4]. Этиология лимфопролиферативного синдрома разнообразна и включает как лимфотропные патогены (герпесвирусы [5], аденовирусы [6, 7], энтеровирусы, вирусы кори, краснухи, токсоплазмы, иерсинии, микобактерии, бруцеллы, трепонема, листерии, *Str. pyogenes* группы А и др.), так и нелимфотропные возбудители (стафилококки, сальмонеллы, стрептококки, боррелии и др.) [4]. Типичный клеточный и гуморальный иммунный ответ направлен на эффективную защиту от большинства антигенов. Вместе с тем существуют патогены, для разрушения и элиминации которых эффекторных механизмов иммунитета недостаточно [4]. Детский возраст характеризуется транзиторным физиологическим иммунодефицитом, обусловленным естественными процессами формирования. Третий критический период становления функциональных возможностей иммунной системы, когда иммунитет дает неадекватный или даже парадоксальный ответ на антигенное воздействие, приходится на второй год жизни. Именно в этом возрасте значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром на фоне смены супрессорного типа иммунной системы на хелперный, но система местного иммунитета остается несовершенной [8]. Предполагают, что обитающая в специфических анатомических областях основная («ядерная») микробиота непосредственно влияет на иммунитет и функцию эпителиального барьера [2]. Физиологическая иммунокомпрометация у детей младшего возраста (два-три года) сопровождается слабостью клеточного иммунного ответа и местного иммунитета и высокой чувствительностью к вирусным инфекциям верхних дыхательных путей и бронхолегочной системы [4, 8].

Цель – оценить роль микробиоты зева в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста (два-три года) на основании результатов бактериологического исследования мазков отделяемого задней стенки глотки и серологических исследований.

Материал и методы

В исследование были включены 44 ребенка (29 мальчиков и 15 девочек) в возрасте двух-трех лет (средний возраст – 3 года 2 месяца). Критериями включения пациентов в исследование служили ранний детский возраст и клиническая картина хронического лимфопролиферативного синдрома продолжительностью свыше 3–6 месяцев. Для исключения иммунопролиферативных заболеваний всем детям выполнено лабораторное исследование с полной гемограммой (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой). Сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания проведен по общепринятой методике. Согласно данным объективного исследования (традиционная передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия и отоскопия, для детального осмотра – оптическая эндоскопия носоглотки, отомикроскопия, импедансометрия), всем пациентам была показана плановая операция в области лимфоэпителиального глоточного кольца.

Культуральное бактериологическое исследование мазков из зева включало микроскопическое исследование, идентификацию вида бактерий после выделения чистой культуры по набору морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических и антигенных свойств, определение чувствительности выделенных штаммов к антимикробным препаратам традиционным диско-диффузионным методом в соответствии с приказом Минздрава СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». В соскобах (браш-мазки) со слизистой оболочки задней стенки глотки проведена полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления ДНК вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6). В браш-мазках со слизистой медиальной поверхности миндалин части детей выполнена реакция иммунофлуоресценции (РИФ) с родовыми антигерпетическими сыворотками (вирусы ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6). Биологический материал отбирали перед началом применения противобактериальных, противовирусных и противопаразитарных лекарственных средств, а также до любых лечебных или диагностических мероприятий, не менее чем через полторы-две недели после окончания использования лекарственных средств местного действия и минимум через месяц после общего лечения.

Выполнены серологические и молекулярно-генетические анализы маркеров герпесвирусных инфекций (ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-6) в крови, ПЦР и РИФ с одноименными родовыми антигерпетическими сыворотками в отделяемом задней стенки глотки.

Детекцию серологических маркеров инфицирования герпесвирусами проводили методом количественного иммуноферментного анализа (ИФА) с определением специфических антител классов иммуноглобулинов М и G к антигенным детерминантам ЦМВ, ВГЧ-6, ядерному, вирусному капсидному антигенам и комплексу ранних антигенов ВЭБ. Для выявления вирусной ДНК в лимфоцитах крови использовали молекулярно-генетические методы (ПЦР).



Статистический анализ выполнен с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 5. Для сравнения долей между группами использованы двусторонний вариант точного теста Фишера (Fisher's exact test) и показатель отношения шансов (odds ratio). Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

С применением классических бактериологических (культуральных) методов в мазках из зева рост микроорганизмов патогенной, условно-патогенной и сапрофитной микробиоты не обнаружен в диагностически значимом количестве (1×10^4 КОЕ/мл и больше) у 5,88% детей. Представители патогенной микробиоты I и II групп патогенности отсутствовали во всех наблюдениях. Изолированный рост нормальной аэробной и/или факультативно-анаэробной микробиоты наблюдали у 33,33% детей. Вне ассоциаций с условно-патогенными микроорганизмами детектирован обильный (53,85%), умеренный (38,46%) и скудный (7,69%) рост *Streptococcus* группы *viridans* (псевдотаксономический термин (под ним понимают группу видов, как если бы они были одним видом), часто используемый для обозначения группы видов альфа-гемолитических стрептококков или *Streptococcus viridans group*, или стрептококков группы *viridans*) (65,00%), умеренный (81,18%), обильный или скудный (по 9,09%) рост *Neisseria* spp. (55,00%), обильный и умеренный рост *Corynebacterium* spp. (10,00%), умеренный рост негемолитического стрептококка (5,00%), скудный рост коагулазоотрицательных *Staphylococcus* spp. (5,00%). В нормобиоте преобладали монокультуры (60,00%), реже встречались двухкомпонентные ассоциации (40,00%). В большинстве из них одним из нормобионтов были непатогенные *Neisseria* spp. (75,00%) и *Streptococcus* группы *viridans* (62,50%). Условно-патогенная микробиота в мазках со слизистой оболочки задней стенки глотки выявлена у 60,78% детей (рис. 1). Наиболее часто обнаруживали *S. aureus* – 61,29%. В большинстве случаев (68,43%) наблюдали умеренный рост (10^4 – 10^5 КОЕ/мл), реже скудный (10^2 – 10^3 КОЕ/мл) – 21,06% или обильный рост (10^6 КОЕ/мл и выше) – 10,53%. Известные респираторные патогены в ротоглотке встречались реже: *H. influenzae* – 29,04% случаев

(в частности, в 66,67% случаев имел место умеренный рост, в 33,33% – обильный), *Str. pneumoniae* – 12,91% (умеренный и скудный рост с одинаковой частотой), *M. catarrhalis* – 3,23% случаев (обильный рост). Наиболее значимый бактериальный возбудитель острых тонзиллитов и фарингитов *S. pyogenes* группы А выделен в 3,23% случаев, обильный рост патобионта отмечали на фоне клинического благополучия. Через десять дней после бактериологического исследования у девочки диагностирован стрептококковый назофаринготонзиллит (антистрептолизин-О 366 МЕ/мл). У большинства пациентов (77,41%) выделены монокультуры условно-патогенных микробов. Поликомпонентные ассоциации условно-патогенных микроорганизмов чаще содержали два компонента (85,71%), реже три (14,29%). В 71,43% двухкомпонентных ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов присутствовал *S. aureus*: обильный рост в сочетании с умеренным ростом *H. influenzae*, умеренный рост в сочетании с умеренным ростом *Str. pneumoniae*, скудный рост в сочетании со скудным ростом *Str. pneumoniae* либо скудным ростом *Candida albicans* или скудным ростом *S. glabrata*. Пневмококк выделен исключительно в ассоциациях (57,14%), в половине случаев с *S. aureus*, двухкомпонентной ассоциации с *H. influenzae* (умеренный рост обоих патобионтов) и трехкомпонентной ассоциации. Умеренный рост *H. influenzae* зарегистрирован в 42,86% поликомпонентных ассоциаций, а именно двухкомпонентных ассоциаций *S. aureus* и *Str. pneumoniae*, а также трехкомпонентной ассоциации, характеризовавшейся скудным ростом *Str. pneumoniae* и *Corynebacterium xerosis*. Микологическое исследование мазков из зева на дрожжеподобные грибы рода *Candida* показало скудный рост в единичных случаях (9,68%). Из них монокультура *C. albicans* выявлена в 33,33% случаев, упомянутые ассоциации со скудным ростом *S. aureus* – в 66,67%. Из отделяемого зева 3,23% детей выделен нетрадиционный для данной локализации микроорганизм – монокультура *Escherichia coli* (умеренный рост). Кишечная палочка относится к кишечным комменсалам, в больших количествах входит в состав кишечной микробиоты здоровых людей, хотя отдельные штаммы являются патогенными и для желудочно-кишечного тракта. Однако вне места нормального обитания *E. coli* может выступать в роли внекишечного патогена, в частности быть причиной инфекций дыхательных путей. Вызванные кишечной палочкой инфекции расценивают как показатель бактериологического неблагополучия. Скудный (пограничный с умеренным) рост условно-патогенной коринебактерии *Corynebacterium xerosis* [9] обнаружен только у 3,23% детей в составе вышеприведенной трехкомпонентной ассоциации. В целом в этиологически значимом количестве условно-патогенные микроорганизмы выделены из слизи задней стенки глотки у 50,98% детей: *S. aureus* – у 57,69%, *H. influenzae* – у 30,77%, *Str. pneumoniae* – у 7,69%, *M. catarrhalis* – у 3,85%, *S. pyogenes* группы А – у 3,85%, *E. coli* – у 3,85% детей. Ассоциации сапрофитной микробиоты и условно-патогенных микроорганизмов выявлены у 29,41% детей.

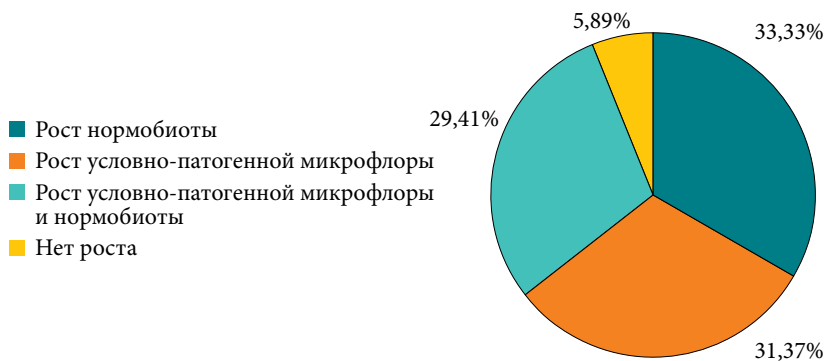


Рис. 1. Результаты бактериологического исследования мазков из зева при хроническом лимфопролиферативном синдроме лор-органов у детей младшего возраста



В ассоциации с условно-патогенными микроорганизмами обнаружены представители нормобиоты: *Streptococcus* группы *viridans* (80,00%), *Neisseria* spp. (60,00%), *S. salivarius* (6,67%), *H. parainfluenzae* (6,67%), *Corynebacterium* spp. (6,67%). В 33,33% ассоциаций резидентных и условно-патогенных микроорганизмов имел место рост представителей нормобиоты в виде монокультуры. Интенсивность роста микроорганизмов в ассоциациях нормобиоты и условно-патогенных микроорганизмов была одинаковой в 53,33% случаев. В 40,00% рост условно-патогенных микроорганизмов был выше, в 6,67% ниже (при выявлении *S. albicans*). Обильный (26,67%) и скудный (13,33%) рост патобионта сопровождался обильным ростом нормобиоты. Умеренный рост патобионтов ассоциирован с обильным, умеренным или скудным ростом нормобиоты – 42,85, 42,85 и 14,29% случаев соответственно. В составе ассоциаций нормобиоты с условно-патогенными микроорганизмами *S. aureus* составил 60,00%, *H. influenzae* – 40,00%, *Str. pneumoniae* – 13,33%, *C. albicans* и *Corynebacterium xerosis* – по 6,67%.

Почти у трети детей (31,37%) в ротоглотке наблюдался изолированный рост условно-патогенных микроорганизмов. Вне ассоциаций с нормобиотой условно-патогенные микроорганизмы в зеве были представлены *S. aureus* – 62,50%, *H. influenzae* – 18,75%, *Str. pneumoniae* – 12,50%, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* группы А, *E. coli*, *C. albicans*, *C. glabrata* – по 6,25%, в том числе 25,00% двухкомпонентных ассоциаций с преобладанием патобионта *S. aureus* (75,00%).

Более чем у трети детей (37,25%) сапрофитная микробиота из отделяемого слизистой оболочки глотки не выделена. В целом среди облигатных представителей слизистой оболочки ротоглотки выявлены *Streptococcus* группы *viridans* (49,06%), *S. salivarius* (1,89%), негемолитический стрептококк (1,89%), непатогенные *Neisseria* spp., в том числе *N. mucosa*, *N. flavescens*, *N. subflava*, *N. perflava* (37,74%), коагулазоотрицательные *Staphylococcus* spp. (1,89%), *H. parainfluenzae* (1,89%), *Corynebacterium* spp. (5,66%).

Проведенный нами анализ культивируемой микробиоты зева в двух группах больных, сформированных в зависимости от степени выраженности лимфопролиферативного синдрома (выраженный – 33 ребенка, умеренно выраженный – 11 детей), статистически значимых различий не продемонстрировал (точный тест Фишера, $p > 0,05$ во всех случаях). Критерии определения степени выраженности лимфопролиферативного синдрома изложены нами ранее [10].

Сложные микробные сообщества присутствуют на всем протяжении верхних дыхательных путей, бактериальное разнообразие ротоглотки выше, чем передних отделов носа [2]. В полости рта здорового человека идентифицировано свыше 700 неродственных видов или филотипов бактерий, более 60% которых некультивируемые [11]. Ротовая полость человека значительно колонизирована вирусами, грибами, простейшими, археями и бактериями, как комменсалами, так и условно-патогенными. Как показал анализ, проведенный в рамках проекта «Микробиом человека», среди систем

организма с наибольшим бактериальным разнообразием микробиом полости рта уступает только ободочной кишке, при этом уникальные члены сообщества обнаруживаются в горле [12, 13]. Многие обитатели полости рта ассоциированы с заболеваниями зубов, в том числе пародонтитом и инфекциями корневых каналов, и тонзиллитом [12, 14]. Некоторые виды коринебактерий могут вызывать гнойное воспаление в ротовой полости [15]. Микробиота глотки многочисленна, вариабельна, в норме сходна с микробиотой пищеварительного и респираторного трактов [16, 17]. Спектр комменсалов формируется благодаря эволюционно сложившимся симбиозу и антагонизму между микроорганизмами и их взаимоотношениям с организмом человека. Ротоглотка содержит кольцо Пирогова – Вальдейера, состоящее из лимфоидной ткани, которую подобно пейеровым бляшкам кишечника рассматривают как первичный участок распознавания антигенов и инфекционного контроля. На уровне бактериальных семейств в ротоглотке наиболее распространенным является *Streptococcaceae* [12]. Примерно 30–60% всей микрофлоры полости рта составляют факультативно-облигатно-анаэробные стрептококки [15]. В нашей работе стрептококки составили свыше половины (52,83%) выделенных из зева культур нормобиоты и 34,78% от общего числа выделенных культур. Другие резидентные микроорганизмы полости рта, в частности обнаруженные у наших пациентов стафилококки (коагулазоотрицательные *Staphylococcus* spp.), нейссерии, дрожжеподобные грибы *Candida*, относятся к второстепенным представителям микробиоты и находятся в гораздо меньшем количестве [15], что подтвердили наши наблюдения. Непатогенные нейссерии, в том числе *N. sicca*, *N. flavescens*, *N. perflava*, *N. mucosa*, *N. lactamica*, – представители нормальной микробиоты ротовой полости, верхних дыхательных путей обитают на слизистых оболочках человека. Условно-патогенные нейссерии являются этиологическими агентами отитов, синуситов и других гнойно-воспалительных заболеваний у иммунокомпрометированных лиц. К настоящему времени *N. mucosa*, *N. sicca* и *N. flavescens* зарегистрированы в качестве возбудителей пневмонии, эмпиемы, бронхопневмонии или бронхоэктатической болезни, *N. flavescens* также как возбудитель септицемии, менингита и эндокардита [18]. В литературе в отношении *N. subflava* у пациентов с иммуносупрессией и детей описаны инвазивные инфекции, в том числе бактериемия у новорожденного [19]. В единичных случаях умеренный или скудный рост этих микроорганизмов отмечался в мазках из зева обследованных нами детей. Изменение пропорционального относительного содержания многочисленных ротоглоточных бактерий способствует развитию рецидивирующего тонзиллита [12]. При сравнении микробиома небных миндалин больных рецидивирующим тонзиллитом взрослых и гипертрофией миндалин детей установлено наличие стрептококков во всех образцах. В то же время нетипируемый *H. influenzae*, виды *Neisseria* и *Str. pneumoniae* чаще присутствуют у детей [12].



Полученные нами результаты согласуются с данными литературы: уменьшение микробного разнообразия и низкие уровни роста в ротоглотке нормальных для данной локализации микроорганизмов являются частыми признаками хронических воспалительных заболеваний с дисбиозом в верхних дыхательных путях [13]. В анамнезе обследованных нами детей в возрасте двух-трех лет имели место частые простудные заболевания вирусной и бактериальной этиологии, рецидивирующие острые отиты (до шести эпизодов в год) и аллергические реакции. Все дети неоднократно проходили курсы антибактериальной, противовирусной, антимикотической, кортикостероидной и иммуномодулирующей терапии. Свыше половины детей (65,91%) участковыми педиатрами отнесены к категории часто болеющих (шесть и более острых и обострений хронических заболеваний за год).

Стабильность микробиоты верхних дыхательных путей снижается на фоне медикаментозной терапии [3, 20]. Антибиотики нарушают паттерн бессимптомной колонизации [1]. Широко применяемые лечебные и профилактические процедуры, такие как антибиотикотерапия, вакцинация, меняют состав локальной микробиоты, вызывают утрату микробного разнообразия не только в кишечнике, но и в верхних отделах дыхательных путей детей и взрослых, что способствует увеличению относительного содержания грамотрицательных бактерий, а также *Moraxella* spp., *Haemophilus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp. [13, 21]. В нормальных условиях указанные бактерии не способны конкурировать в этой нише, но благодаря толерантности к некоторым антибиотикам (например, *H. influenzae* и *Chlamydia pneumoniae* резистентны к бета-лактамам антибиотикам, *S. pneumoniae* – к аминогликозидам, фторхинолонам и бета-лактамам) могут развиваться во время антибиотикотерапии и становятся патогенными [13]. Дисбиозы (функциональные нарушения или изменения состава микробиома) часто характеризуются потерей полезных, комменсальных (сопутствующих) бактерий, которые защищают организм от чрезмерного роста условно-патогенных бактерий. Это может встречаться также на фоне усиленного роста обитающих в биопленках анаэробных бактерий [13]. В результате утраты защитных резидентных непатогенных бактерий происходит отбор микроорганизмов с патогенным потенциалом [12]. Представители факультативной микробиоты замещают нишу конкретного биотопа, освободившуюся в случае нарушений или гибели резидентной микробиоты, что в дальнейшем способствует развитию патологического процесса [15].

Бессимптомное носительство каждого вида комменсалов, которые обладают патогенным потенциалом при воспалительных процессах респираторного тракта (*S. aureus*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) и в норме бессимптомно колонизируют слизистую [3], может быть стабильным на протяжении недель или месяцев и встречается более чем у половины представителей некоторых групп населения, особенно у маленьких детей [21]. Ведущую роль в развитии воспалительных

заболеваний глотки и небных миндалин играют микроорганизмы, вегетирующие на слизистой оболочке ротовой полости и глотки [16]. Факторами риска носительства респираторных патогенов *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* признаны возраст до трех лет ($p < 0,05$) и посещение детского сада ($p < 0,05$) [22]. При вирус-ассоциированных острых респираторных инфекциях у детей критического первого года жизни отмечаются транзиторные инвазии *Streptococcus* spp., *Moraxella* spp. или *Haemophilus* spp. [1]. *H. influenzae* и *Str. pneumoniae* вызывают болезни, когда получают доступ к другим в норме стерильным участкам [21]. Бессимптомное носительство *S. aureus* в популяции имеет место у 20–30% населения [20, 23]. Штаммы *S. aureus* колонизируют до 35% здоровых детей в возрасте 6–36 месяцев [3].

В обследованной нами группе детей двух-трех лет частота выявления *S. aureus* составила 37,25%, а в этиологически значимом количестве – 29,41%, что не выше показателей в общей популяции и у здоровых детей того же возраста. Низкая частота выделения из зева культур оппортунистических микроорганизмов – возбудителей персистирующих бактериальных инфекций, главным образом *S. aureus*, *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp., может быть обусловлена персистенцией этих бактерий преимущественно внутриклеточно или внутри биопленок слизистых оболочек [24]. Колонизация носоглотки *M. catarrhalis* также происходит чаще, чем ее выявляют культуральные методы, поскольку помимо адгезии к эпителиальной поверхности *M. catarrhalis* внедряется в клетки эпителия и субэпителиальное пространство.

Стратегия вакцинации и антимикробная терапия, нацеленные на специфические виды бактерий, могут изменять микробиоту в непредсказуемых направлениях [3]. Внедрение пневмококковых вакцин привело к повышению уровня защиты, особенно у детей в возрасте до пяти лет, снижению частоты носительства и заболеваемости пневмококковыми инфекциями (пневмония, сепсис, менингит, средний отит). В процессе подготовки к иммунизации здоровых детей в возрасте 6–24 месяцев пневмококк выделяется у 45,0%, при этом почти у четверти детей имеет место колонизация вакцинными серотипами пневмококка [25]. Завершенная трехкратная серия вакцинации против *H. influenzae* типа b также снижает частоту носительства пневмококка ($p < 0,04$) [25].

Среди факультативных микроорганизмов, кратковременно заселяющих полость рта и не приводящих к развитию патологического процесса, чаще встречаются энтеробактерии [15]. Выделение нетрадиционных для зева микроорганизмов кишечной микробиоты согласуется с представлениями о формировании иммунной оси «кишечник – легкие» в рамках существующей концепции иммунной солидарности слизистых оболочек, согласно которой кишечный микробиом влияет на анатомически удаленные слизистые и иммунную систему в целом. Принято считать, что приблизительно до трех лет микробиота верхних дыхательных путей сходна с микробиотой кишечника, а в более старшем возрасте приобретает относительную специфичность [20, 26].



Проведенные нами традиционные полуколичественные исследования культур бактериальных колоний из образцов биотопы ротоглотки не выявили единый причинный агент (патоген) хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста.

Известно, что используемые с конца XIX в. культуральные анализы (посевы) выявляют не более 1% микрофлоры, особенно при культивировании анаэробов, в отличие от пришедших в 1985–1993 гг. им на смену физико-химических методов анализа и молекулярно-генетических методов (ПЦР) [15, 26]. Высказывается предположение, что вирусы, особенно бактериофаги, численно превосходят бактериальное сообщество в соотношении по крайней мере 10:1 и вносят не менее существенный вклад в гомеостаз организма-хозяина, воздействуя на бактериальный фенотип и функцию или непосредственно взаимодействуя со слизистыми оболочками организма [20]. Роль микробиома верхних дыхательных путей и различных вирусно-бактериальных ассоциаций в возникновении и поддержании воспалительного процесса в миндалинах лимфаденоидного глоточного кольца детей раннего дошкольного возраста активно изучается. Физиологическая незрелость иммунной системы детского организма не позволяет вырабатывать длительную защиту от основных вирусных агентов, тропных к лимфоидной ткани и способствующих развитию хронических персистирующих заболеваний, протекающих с лимфопролиферативным синдромом: герпесвирусных инфекций (ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ и др.), аденовирусной инфекции, полиэтиологических рекуррентных респираторных заболеваний [27–29]. Наряду с выделением вирусов в культуре клеток (доступно только специализированным лабораториям) или ПЦР Всемирная организация здравоохранения рекомендует использовать метод флуоресцирующих антител для идентификации возбудителей респираторных вирусных инфекций [30].

Выполненные нами серологические и молекулярно-генетические исследования маркеров герпесвирусных инфекций при хроническом лимфопролиферативном синдроме лор-органов у детей младшего возраста показали инфицирование в 97,72% случаев, в том числе ВЭБ – 70,45%, ВГЧ-6 – 56,45%, ЦМВ – 50,00% случаев. Преобладали микст-инфекции – 62,79%, среди моноинфекций превалировала ВЭБ-инфекция – 68,75% (рис. 2). Активная стадия герпесвирусной инфекции отмечалась более чем у половины обследованных детей (63,64%), в частности у 35,71% – по типу моноинфекции (90,00% – ВЭБ, 10,00% – ВГЧ-6) и 64,29% – микст-инфекции (44,44% – ВЭБ + ВГЧ-6). В целом часто выявлялись признаки активной ВЭБ-инфекции – 52,27%. Реактивация ВГЧ-6 наблюдалась в 18,18% случаев. Заметно реже регистрировалась активная персистенция ЦМВ – 6,82%. Активность инфекционного процесса среди детей с герпетическими микст-инфекциями в 77,78% случаев обусловлена реактивацией ВЭБ, в 44,44% – ВГЧ-6, в 16,67% – ЦМВ. Одновременная реактивация двух герпетических инфекций имела место у 27,78% детей.

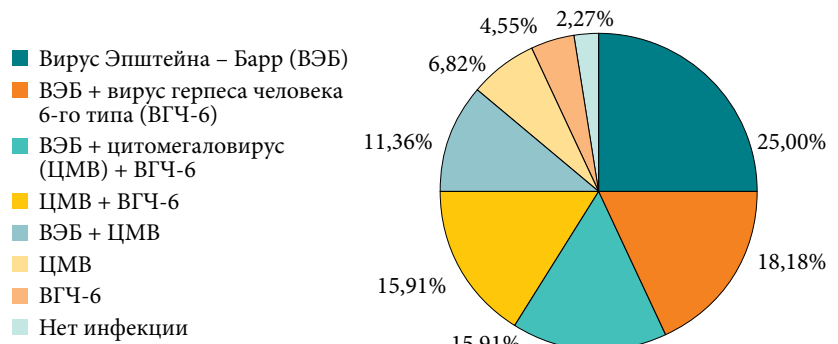


Рис. 2. Результаты серологических и молекулярно-генетических исследований маркеров герпесвирусных инфекций при хроническом лимфопролиферативном синдроме лор-органов у детей младшего возраста

Активная стадия герпесвирусных инфекций подтверждена исследованием браш-мазков слизистой оболочки медиальной поверхности миндалин иммунофлуоресцентным методом и ПЦР. Тропные к лимфоидной и эпителиальной ткани слизистой оболочки дыхательных путей герпесвирусы представляют серьезную угрозу муккозальному иммунитету [31]. Внедрение методов прямого определения вируса в секретах и клетках эпителия респираторного тракта путем обнаружения вирусных антигенов непосредственно в клиническом материале расширило возможности верификации этиологически детерминированных вирусных инфекций. Для верификации диагноза герпесвирусной инфекции необходимо использовать комплекс методов лабораторной диагностики [32]. Молекулярно-генетические методы отличаются высокой чувствительностью и специфичностью, но генетический материал в виде фрагментов ДНК нежизнеспособных микроорганизмов может выявляться приблизительно в течение месяца после элиминации возбудителя [32]. Высокие циклы ПЦР-амплификации обычно детектируют субвирусные структуры персистирующих вирусов в латентном состоянии, то есть с низкой способностью к репликации [28]. Реакция иммунофлуоресценции выявляет вирусные антигены в ядрах мононуклеаров и эпителиоцитов слизистой оболочки и позволяет дифференцировать инаппаратные формы от реактивации [28].

Заключение

В традиционно проводимых культуральных исследованиях микробиоты зева по ассоциации конкретных бактериальных паттернов с формированием хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста не получено согласующихся последовательных доказательств того, что какие-либо конкретные микроорганизмы способствуют развитию лимфоидной пролиферации и являются причиной заболевания. Однако, по некоторым данным, помимо ассоциированного с хроническим лимфопролиферативным синдромом лор-органов сниженного микробного разнообразия имеет место дисбиоз (или микробный дисбаланс): нарушенный микробиоценоз зева (бактериальная колонизация слизистой глотки условно-патоген-



ными микроорганизмами в диагностически значимом количестве), обогащение золотистым стафилококком. Снижение микробного разнообразия и увеличение численности патогенных микроорганизмов могут способствовать развитию хронических воспалительных заболеваний пограничных к инфекции лимфоэпителиальных органов, прежде всего глоточной и небных миндалин.

Общим этиологическим агентом хронического лимфопролиферативного синдрома у детей младшего возраста является герпесвирусная инфекция. В предоперационном периоде у детей двух-трех лет с клинической картиной хронического лимфопролиферативного синдрома целесообразно верифици-

ровать герпесвирусную инфекцию с использованием комплекса методов лабораторной диагностики. Речь идет о количественном ИФА, РИФ, ПЦР в режиме реального времени. Эти методы позволяют установить наличие инфицирования и степень активности индуцированного герпесвирусами инфекционного процесса. Для определения вирусных антигенов в секретах и клетках эпителия (мазках из зева) применяют метод флуоресцирующих антител, достоверно дифференцирующий фазы латенции (носительство) и репликации вируса. Этот метод отличается высокой чувствительностью и неинвазивностью, что особенно важно в педиатрии. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Teo S.M., Mok D., Pham K., et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe*. 2015; 17 (5): 704–715.
2. Lee J.T., Kim C.M., Ramakrishnan V. Microbiome and disease in the upper airway. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 19 (1): 1–6.
3. Pettigrew M.M., Gent J.F., Revai K., et al. Microbial interactions during upper respiratory tract infections. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14 (10): 1584–1591.
4. Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.И. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии (для врачей общеклинической практики) / под ред. В.И. Покровского. Т. 1. Тверь: Триада, 2005.
5. Махмутов Р.Ф. Иммунный статус при заболеваниях лимфопролиферативным синдромом у детей. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020; 24 (3): 291–293.
6. Амосова И.В., Тимошичева Т.А., Егорова А.А. и др. Генетическое разнообразие аденовирусов, циркулирующих среди военнослужащих Северо-Западного региона. *Вопросы вирусологии*. 2017; 62 (6): 283–287.
7. Махмутов Р.Ф. Клинико-патогенетические аспекты аденовирусной инфекции у детей. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020; 24 (2): 248–253.
8. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей. М.: Медицина, 1996.
9. Рудова Т.С., Рязанова А.Ю., Пуха Е.В., Воронина Н.А. Антибиотикочувствительность штаммов недифтерийных коринебактерий. 68-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. Материалы конференции. Ростов-на-Дону: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014; 3–4.
10. Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Клинико-этиологические аспекты лимфопролиферативного синдрома у детей 2–3 лет. *Российская оториноларингология*. 2019; 18 (6): 18–25.
11. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (11): 5721–5732.
12. Hong P., Liu C.M., Nordstrom L., Lalwani A.K. The role of the human microbiome in otolaryngology-head and neck surgery: a con-temporary review. *Laryngoscope*. 2014; 124 (6): 1352–1357.
13. Kumpitsch C., Koskinen K., Schöpf V., Moissl-Eichinger C. The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biology*. 2019; 17 (1): 87.
14. Золотова Т.В., Волков А.Г., Кондрашев П.А. Местный иммунный статус и этиологические факторы при паратонзиллитах. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; 25 (3): 78–86.
15. Кренделев М.С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 635.
16. Гаращенко Т.И., Бойкова Н.Э. Острые тонзиллофарингиты и вопросы выбора стартовой терапии. *РМЖ*. 2013; 29: 1468.
17. Лавренова Г.В., Кучеренко М.Э. Восстановление адекватного микробного пейзажа слизистой оболочки ЛОР-органов и кишечника в целях лечения и профилактики хронического тонзиллита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018; 24 (3): 101–111.
18. Huang L., Ma L., Fan K., et al. Necrotizing pneumonia and empyema caused by *Neisseria flavescens* infection. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (5): 553–557.
19. Rivacoba M.C., Izquierdo G., Zenteno N., Porte L. *Neisseria subflava* bacteremia in newborns: case report and review of the literature. *Rev. Chilena Infectol.* 2017; 34 (4): 389–392.
20. Salzano F.A., Marino L., Salzano G., et al. Microbiota composition and the integration of exogenous and endogenous signals in reactive nasal inflammation. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 2724951.
21. Ratner A.J., Lysenko E.S., Paul M.N., Weiser J.N. Synergistic proinflammatory responses induced by polymicrobial colonization of epithelial surfaces. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (9): 3429–3934.



22. Neto A.S., Lavado P., Flores P., et al. Risk factors for the nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens by Portuguese children: phenotype and antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae and Streptococcus pneumoniae. *Microb. Drug Resist.* 2003; 9 (1): 99–108.
23. Mehraj J., Witte W., Akmatov M.K., et al. Epidemiology of Staphylococcus aureus nasal carriage patterns in the community. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2016; 398: 55–87.
24. Zautner A.E. Adenotonsillar disease. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov.* 2012; 6 (2): 121–129.
25. Watkins L.K.F., Milucky J.L., McGee L., et al. Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae among young children in Haiti before pneumococcal conjugate vaccine introduction. *J. Infect. Dis.* 2021; 224 (12 Suppl 2): 248–257.
26. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В. и др. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье. *Лечащий врач.* 2019; 4: 12–15.
27. Амосова И.В., Тимошичева Т.А. Лабораторная дифференциальная диагностика гриппа и ОРВИ. *Современная лабораторная диагностика.* 2018; 1 (24): 22–23.
28. Тимошичева Т.А., Амосова И.В., Грудинин М.П. Диагностический потенциал моноклональных антител к аденовирусу. *Биотехнология.* 2021; 37 (2): 48–53.
29. Ахтямов Д.Р., Шабалдина Е.В., Гривцова С.В. и др. Иммуномодулирующий эффект аденотомии у детей раннего и дошкольного возраста с высокими степенями гипертрофии глоточной миндалины и повторяющимися назофарингитами. *Российская оториноларингология.* 2022; 21 (1): 27–41.
30. Тимошичева Т.А., Амосова И.В., Бузицкая Ж.В. и др. Перспективы использования методов микрокультурального ИФА и иммунофлуоресценции на культуре клеток для диагностики аденовирусной инфекции. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016; 61 (9): 650–651.
31. Шабров А.В., Горбачева И.А., Фоминых Ю.А. и др. Герпетическая инфекция в оториноларингологии как фактор полиморбидности. *Российская оториноларингология.* 2021; 20 (2): 65–77.
32. Москалец О.В., Машков А.Е., Друзюк Е.З. и др. Сравнительная характеристика лабораторных методов диагностики инфекционной патологии в клинической практике. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2006; 85 (5): 32–35.

Assessment of the Throat Microbiota Role in the Formation of ENT Organs Chronic Lymphoproliferative Syndrome in the Young Children

E.V. Tyrnova, PhD, S.N. Larionova, M.V. Drozdova, PhD, Prof.

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

Contact person: Elena V. Tyrnova, 7101755@mail.ru

Introduction. *The etiology of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in the younger children has not yet been fully deciphered.*

Aim. *To assess the oropharyngeal microbiota role in the formation of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in the younger children.*

Material and methods. *Cultural bacteriological study of pharyngeal smears; serological and PCR analysis of EBV, CMV, HHV-6 markers of blood; PCR and immunofluorescence reaction with generic antiherpetic sera of the same name in scrapings of the pharyngeal mucosa were performed in 44 patients aged 2–3 years.*

Results. *In pharyngeal swabs, the growth of microorganisms of opportunistic and saprophytic microbiota was not detected in a diagnostically significant amount in 5.88% of children, an isolated growth of normal aerobic and/or facultative anaerobic microbiota was observed in 33.33% of children. Opportunistic microbiota was detected in 60.78% of cases, including associations of saprophytic microbiota and opportunistic microorganisms were detected in 29.41% of children. Most often, Staphylococcus aureus was detected in children (61.29%), known respiratory pathogens were found less frequently: Haemophilus influenzae 29.04%, Streptococcus pneumoniae 12.91%, Moraxella catarrhalis 3.23%. Streptococcus pyogenes group A was also isolated in 3.23% of cases. In the majority of patients (77.41%), one type of pathobiont was isolated. Infection with herpesvirus infections was found in 97.73% of children, including EBV 70.45%, HHV-6 54.55%, CMV 50.00%. Mixt infections dominated (62.79%), EBV infection prevailed among mono-infections (68.75%). The active stage of herpes virus infection was found in 63.64% of children, of which 64.29% were mixt infections. The most frequently detected signs of active EBV infection were 52.27%, HHV-6 reactivation was 18.18%, active CMV persistence was 6.82%. The active stage of herpesvirus infections was confirmed by the study of scrapings of the pharyngeal mucosa by immunofluorescence and PCR.*

Conclusion. *The traditional semi-quantitative study of cultures of bacterial colonies from samples of the pharyngeal biotope did not reveal a unified causative agent (pathogen) of chronic lymphoproliferative syndrome of ENT organs in the younger children.*

Key words: *throat, children, lymphoproliferative syndrome, microbiota, Epstein-Barr virus, EBV, cytomegalovirus, CMV, human herpesvirus type 6, HHV-6*



¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

Пролонгированное транстубарное интратимпанальное введение дексаметазона пациентам после стапедопластики с целью коррекции кохлеовестибулярных нарушений (сообщение 1)

М.Л. Блинова¹, А.Е. Голованов, к.м.н.², В.С. Исаченко, д.м.н.¹,
И.А. Аникин, д.м.н., проф.¹, С.В. Астащенко, д.м.н.¹, В.В. Дворянчиков, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Марина Леонидовна Блинова, m.blinova@niilor.ru

Для цитирования: Блинова М.Л., Голованов А.Е., Исаченко В.С. и др. Пролонгированное транстубарное интратимпанальное введение дексаметазона пациентам после стапедопластики с целью коррекции кохлеовестибулярных нарушений (сообщение 1). Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 14–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-14-20

В последнее время возрастает интерес к проблемам, связанным с возникновением вестибулярной и кохлеарной дисфункций в раннем послеоперационном периоде после стапедопластики. Вестибулярная дисфункция встречается в 45–49% случаев на ранних послеоперационных сроках, в 25% случаев сопровождается головокружениями и нарушением постуральной устойчивости. Риск развития глухоты в течение года после хирургического лечения регистрируется в 0,9–3,4% случаев.

Цель исследования – рассмотреть влияние дексаметазона, вводимого интратимпанально в полость среднего уха в ранние послеоперационные сроки после стапедопластики, на вестибулярную и кохлеарную функции внутреннего уха и оценить эффективность применяемой методики пролонгированной доставки дексаметазона к структурам внутреннего уха посредством катетеризации слуховой трубы.

Ключевые слова: отосклероз, стапедопластика, головокружение, интратимпанальное введение дексаметазона, катетеризация слуховой трубы

Введение

Отосклероз – прогрессирующее заболевание проводящего аппарата среднего уха, при котором наблюдается фиксация подножной пластины стремени в овальном окне за счет образующихся костных очагов, вследствие чего развивается потеря слуха.

По данным литературы, распространенность отосклероза среди населения земного шара составляет около 0,19–2,1%. Клинически выраженный отосклероз встречается в 0,1–1% случаев и завершается хирургическим лечением.

Отосклерозом заболевают преимущественно люди молодого и среднего возраста. Согласно отечественным источникам, максимальная заболеваемость приходится на возраст 25–36 лет, что бесспорно говорит о высокой социальной и экономической значимости заболевания.

Эффективным методом хирургического лечения отосклероза является стапедопластика. Несмотря

на постоянное усовершенствование хирургического оснащения и рост количества пациентов с отосклерозом, получающих хирургическое лечение, тенденции к снижению осложнений в послеоперационном периоде не прослеживаются.

Головокружение – одно из самых тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде, значительно ухудшающих качество жизни больных. Вестибулярные нарушения, возникающие после стапедопластики, проявляются рядом периферических вестибулярных симптомов, в частности системным и позиционным головокружением, нарушением постуральной устойчивости, вегетативными реакциями.

В раннем послеоперационном периоде вестибулярная дисфункция возникает в 45–49% случаев [1], при видеоокулографическом исследовании обнаруживается в 49–52% случаев. Явные головокружения и нарушения равновесия регистрируются у 25% па-



циентов. В результате повторного вмешательства на стремени вестибулярные нарушения отмечаются у 64% пациентов [2].

Доказана достоверная прямая корреляция между выраженностью нарушения вестибулярной функции и повышением порогов звуковосприятия на высоких частотах [3]. Полная потеря слуха, по данным литературы, может наступить в 0,9–3,4% случаев в течение года после оперативного вмешательства.

Как известно, даже самое деликатное вмешательство в области подножной пластины стремени влечет за собой вестибулярную и кохлеарную реакцию. Причина – анатомическая близость хирургических манипуляций к структурам внутреннего уха. Расстояние от подножной пластины стремени до утрикулюса и саккулюса крайне невелико. Z.M. Wang в 2005 г. определил среднее расстояние от подножной пластины стремени до утрикулюса – 1,1 мм, до саккулюса – 1,67 мм [1]. По данным отечественных авторов, расстояние от подножной пластины стремени до мешочка составляет 0,75 мм, до маточки – 0,5 мм [4]. Имеются данные о мембранных соединениях между утрикулюсом и центральной, а также задней частью подножной пластины стремени (26% случаев), которые могут повреждаться при стапедопластике.

Гидродинамический удар, неизбежно наносимый на структуры внутреннего уха в ходе операции отохирургом в области овального окна, также влечет за собой кохлеарную и вестибулярную реакции.

Среди других причин возникновения вестибулярных нарушений в послеоперационном периоде выделяют перилимфатическую фистулу, репаративную гранулему, глубокое погружение протеза в преддверие лабиринта, отолитиаз, серозный лабиринтит.

Согласно гистологическим исследованиям височных костей пациентов, оперированных по поводу отосклероза (материал получен при аутопсии), имеют место следующие изменения: атрофия сосудистой полоски, дисбаланс ионного состава эндолимфы, спайки в области преддверия лабиринта, грануляции, признаки акустической травмы, возникающей вследствие работы микроинструментов в области подножной пластины стремени, попадания в лабиринт костных отломков, а также попадания во внутреннее ухо ферментов крови через перфоративное отверстие в овальном окне.

В ходе оперативного вмешательства, а также после него, по мнению J.V. Causse, происходит выброс протеолитических ферментов, повышается давление внутри лабиринта, нарушается кровоснабжение лабиринта, возникает реакция «антиген – антитело». Это негативно сказывается на вестибулярном аппарате.

На сегодняшний день вопрос вестибулярных и кохлеарных нарушений в результате неизбежной травматизации структур внутреннего уха во время операции на стремени остается нерешенным.

При развитии в послеоперационном периоде выраженных кохлеовестибулярных нарушений золотым

стандартом в качестве первого фармакологического средства являются системные глюкокортикостероиды (ГКС). Однако, как показали многочисленные исследования, при системном применении ГКС в безопасных для организма дозах невозможно достичь высокой концентрации препарата в жидкостях внутреннего уха. Высокие дозы, необходимые для достижения хороших результатов лечения острых кохлеовестибулярных нарушений, могут негативно сказываться на организме. Возрастает риск развития побочных эффектов ГКС: язва желудка, катаракта, гипергликемия, недостаточность надпочечников и др. В группе риска находятся пациенты с сахарным диабетом, артериальной гипертензией. Им системное введение ГКС противопоказано.

В последнее время стали появляться сообщения об интратимпанальном введении ГКС. Впервые о таком способе доставки лекарственных препаратов к структурам внутреннего уха заговорили в 1956 г. Интратимпанальный способ введения препарата позволяет достигать более высоких доз в жидкостях внутреннего уха за счет диффузии через мембраны круглого и овального окон улитки [5]. В то же время исключаются побочные эффекты, наблюдаемые при системном применении высоких доз ГКС.

После стапедопластики препарат проникает к структурам внутреннего уха и через перфоративное отверстие в подножной пластине стремени. Можно предположить, что через перфоративное отверстие диффундирует во внутреннее ухо достаточное количество препарата.

В исследовании 2021 г. S.H. Jeong и соавт. доказали, что дексаметазон, нанесенный на полуповрежденную мембрану овального окна, через 30 минут достигает максимальной концентрации в жидкостях внутреннего уха. На протяжении еще 90 минут концентрация препарата остается на том же уровне. В случае неповрежденной мембраны достигаемая концентрация дексаметазона в жидкостях внутреннего уха в 2,5 раза ниже [6].

Дексаметазон, синтетически полученная фторированная форма природного гидрокортизона, относится к препаратам длительного действия (период полувыведения из плазмы 3–5 часов, период полувыведения из тканей 36–54 часа), применяется как системно, так и местно, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие. ГК-рецепторы, посредством которых осуществляется действие ГКС, имеются почти во всех клетках организма человека, в частности во внутреннем ухе. В многочисленных исследованиях доказано, что ГКС улучшают кохлеарный кровоток, уменьшают или предотвращают кохлеарную ишемию [7], обеспечивают защиту улитки от катарактоподобных воспалений и цитокинов (интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6) [8], предупреждают снижение слуха, вызванное шумовым воздействием, регулируют Na/K-секрецию сосудистой полоской, что обеспечивает постоянство внутриулиткового давления, регулируют



ют синтез белка во внутреннем ухе. Установлена способность ГКС модифицировать и прерывать воспалительный каскад, приводящий к гибели сенсорных клеток. Экспериментально доказан ингибирующий эффект ГКС на рост отосклеротической ткани за счет уменьшения активности ИЛ-6 и соответственно замедления процесса воспаления [9, 10].

Перечисленные доводы обуславливают выбор препарата для коррекции вестибулярной и кохлеарной дисфункций у пациентов после стапедопластики в раннем послеоперационном периоде. Открытым остается вопрос обеспечения доставки лекарственного препарата к внутреннему уху.

К настоящему моменту разработано множество способов доставки препаратов во внутреннее ухо. К известным и успешно применяемым способам относятся:

- ✓ введение лекарственных средств в полость среднего уха через слуховую трубу классическим металлическим катетером;
- ✓ интратимпанальное введение через шунт;
- ✓ меатотимпанальное шунтирование барабанной полости [11];
- ✓ введение препарата с помощью специального микрокатетера – Silverstone MicroWick;
- ✓ доставка препарата к мембране круглого окна через искусственно созданный канал под барабанной перепонкой – IntraEar Round Window μ -Cath™ и E-Cath™;
- ✓ пролонгированное дренирование слуховой трубы;
- ✓ интратимпанальное введение лекарственного препарата путем тимпанопункции;
- ✓ введение препарата с наложением перфорации в барабанной перепонке CO₂-лазером, радиоволновым аппаратом [12].

Известно о применении препаратов с замедленным высвобождением лекарственного вещества в течение определенного периода времени, к которым относятся липосомы, биоразлагаемые микросферы, полимерные конъюгаты и гели [13]. Разрабатываются способы внутрилабиринтной доставки вещества через круглое окно, полукружные каналы, костную капсулу лабиринта и эндолимфатический мешок [14]. Применяется неинвазивный способ трансмембранного транспорта лекарственного препарата во внутреннее ухо путем воздействия электрического поля, оказывающего электропоративный и ионофоретический эффекты. Встречаются сообщения об ускоренной диффузии лекарственного препарата с помощью специальных веществ-носителей и его последующего фагоцитоза [15].

Сообщается об успешном интратимпанальном применении ГКС при болезни Меньера, острой сенсоневральной тугоухости, субъективном ушном шуме [16–20].

Имеются единичные работы, посвященные изучению действия дексаметазона, введенного пациентам интратимпанально в послеоперационном периоде после стапедопластики. В работах указаны способы,

обеспечивающие доставку ГКС к структурам внутреннего уха и пролонгацию действия препарата в барабанной полости: с помощью шунта, интраоперационно установленного в барабанную перепонку, посредством меатотимпанального шунтирования [11]. Существует способ пролонгации действия лекарственного препарата, введенного в барабанную полость интратимпанально после стапедопластики перед возвращением меатотимпанального лоскута, за счет укладывания в область круглого и овального окон кусочков гемостатической коллагеновой губки, смоченных в растворе дексаметазона [21].

Способы решения проблемы кохлеовестибулярных расстройств в раннем послеоперационном периоде посредством интратимпанального введения ГКС после стапедопластики недостаточно изучены. Остается открытым и вопрос поиска безопасного и щадящего способа доставки препарата к структурам внутреннего уха после стапедопластики, который не нарушал бы целостность анатомических структур и процесс заживления меатотимпанального лоскута.

Цели исследования – оценить эффективность метода пролонгированной катетеризации слуховой трубы с последующим введением интратимпанально дексаметазона в ранние послеоперационные сроки после стапедопластики в отношении вестибулярной и кохлеарной функций и провести сравнительный анализ кохлеарной и вестибулярной функций в раннем послеоперационном периоде в двух группах пациентов, которым выполнялась стапедопластика с применением CO₂-лазера. Пациенты первой группы в послеоперационном периоде получали дексаметазон (4 мг/мл) внутривенно по нисходящей схеме (12, 8, 8, 4, 0, 4 мг), пациенты второй – дексаметазон 4 мг/мл интратимпанально в объеме 1 мл два раза в сутки на протяжении четырех дней. Пролонгированная интратимпанальная доставка дексаметазона к структурам внутреннего уха пациентам данной группы осуществлялась с помощью микрокатетера, установленного в слуховой трубе.

Материал и методы

Нами была исследована группа из 41 пациента (17 мужчин и 24 женщины), средний возраст которых составил 39 [34–47,5] лет. Все пациенты находились на лечении в клинике оториноларингологии Военно-медицинской академии им. Кирова и во взрослом хирургическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи по поводу отосклероза. У 77% пациентов выявлено двустороннее поражение отосклерозом. В 100% случаев стапедопластика выполнялась с применением CO₂-лазера под эндотрахеальным наркозом. Пациенты первой группы (60%) в послеоперационном периоде получали дексаметазон системно по нисходящей схеме, у пациентов второй группы (40%) стапедопластика была дополнена пролонгированной катетеризацией слу-



ховой трубы с последующим введением дексаметазона интратимпанально в течение четырех суток после операции.

Мы применяли собственный способ катетеризации слуховой трубы (патент на изобретение № 2783256), предусматривающий пролонгированную доставку дексаметазона к структурам внутреннего уха после стапедопластики. Преимуществом топического введения дексаметазона является отсутствие нарушения целостности анатомических структур, рисков негативного влияния на функцию внутреннего и среднего уха. Данный способ введения дексаметазона не нарушает нормального процесса приживления меатотимпанального лоскута. Используемый нами способ пролонгированной доставки лекарственного средства к структурам внутреннего уха после стапедопластики считается наиболее щадящим из всех известных на сегодняшний день.

Пациентам обеих групп выполнялось полное обследование, включавшее стандартный спектр предоперационной подготовки: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), осмотр врачом-терапевтом. Проводились классический осмотр лор-органов, отомикроскопия. Всем больным выполнена компьютерная томография височных костей и околоносовых пазух. Оценка функции слуха включала исследование шепотной и разговорной речи, проведение камертональных проб, тональную пороговую аудиометрию по костной и воздушной проводимости, импедансометрию (тимпанометрию). Вентиляционную функцию слуховой трубы анализировали с помощью простых качественных проб (исследование при обычном глотании, опыт Тойнби, опыт Вальсальвы).

О состоянии вестибулярного аппарата судили по результатам компьютерной видеонистагмографии и компьютерной стабилотрии с биологической обратной связью на стабиланализаторе «Стабилан-01-2» с программным обеспечением StabMed 2.7.

Функция равновесия, являющаяся объектом исследования стабилотрии, находится под влиянием множества систем, в частности вестибулярной, зрительной, проприоцептивной. В качестве диагностической методики мы использовали тест Ромберга, который состоит из пробы с открытыми глазами и пробы с закрытыми глазами длительностью 60 секунд каждая. Пациент встает на стабилотрапезу с расположенными вдоль туловища руками, пятки вместе, носки врозь («европейский» вариант постановки стоп на платформе). Показатели регистрируются после проведения теста.

Ухудшение качества функции равновесия (КФР) при закрытых глазах по сравнению с КФР при открытых глазах свидетельствует о вестибулярной дисфункции. Это объясняется тем, что при выключении зрительной системы вестибулярная дисфункция проявляется гораздо сильнее. Средняя скорость пе-

ремещения центра давления также позволяет на основании изменения скорости проанализировать нарушение вестибулярной системы (чем выше скорость смещения центра давления, тем более выражено повреждение вестибулярной системы, и наоборот, чем меньше скорость, тем система более сохранна).

Состояние вестибулярного анализатора оценивали до операции, на вторые и седьмые сутки после операции. Выполнялись компьютерная стабилотрия и компьютерная видеонистагмография. Тональная пороговая аудиометрия по воздушной и костной проводимости осуществлялась до оперативного лечения и на седьмые сутки после операции (после удаления тампонов из прооперированного уха).

Критериями включения пациентов в исследование были кондуктивное или смешанное снижение слуха, тимпаногаммы типа А или Аs, отсутствие стапедальных рефлексов, отсутствие патологии со стороны носа и околоносовых пазух, а также верхних дыхательных путей.

Критерии исключения: повторная ревизионная операция на ухе, наличие патологии со стороны носа, околоносовых пазух и верхних дыхательных путей. Всем пациентам выполнялась стапедопластика, 40% пациентов проведена катетеризация слуховой трубы на операционном столе непосредственно перед началом операции.

Катетеризация слуховой трубы проводилась следующим образом. Под эндовидеоконтролем эндоскопами 00 после предварительной анемизации слизистой оболочки полости носа по общему носовому ходу вдоль нижней носовой раковины продвигали кончик микрокатетера (использовался силиконовый микрокатетер с наружным диаметром 1,05 мм и внутренним диаметром 0,6 мм) с установленным в него проводником из специализированной металлической проволоки (длина проводника – 25 см, диаметр – 0,5 мм, кончик изгибали вручную в зависимости от анатомического расположения глоточного устья слуховой трубы на 30–90°) (рис. 1).

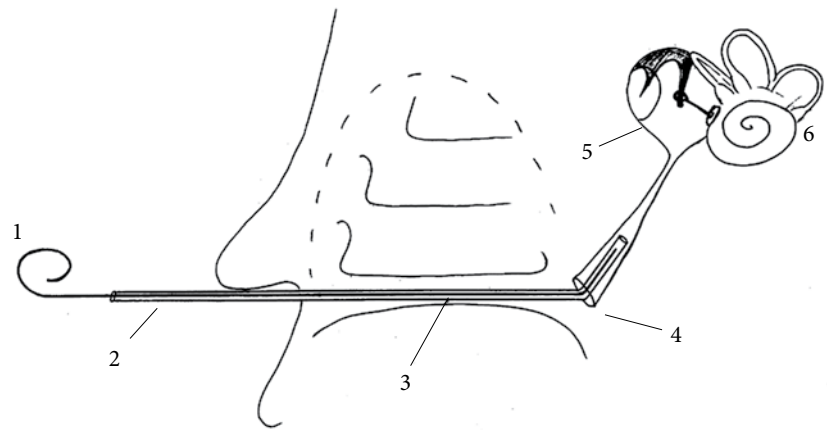


Рис. 1. Схематическое изображение микрокатетера, установленного в устье слуховой трубы (1 – проводник, 2 – микрокатетер, 3 – нижний носовой ход, 4 – устье слуховой трубы, 5 – барабанная полость, 6 – внутреннее ухо)



Визуализировали устье слуховой трубы, куда устанавливали микрокатетер, при попадании в слуховую трубу ощущался характерный «провал». Микрокатетер устанавливали в трубу на 2,5–3,0 см. После этого из него аккуратно удаляли проводник. Свободный конец микрокатетера крепили лейкопластырем на спинке носа пациента (рис. 2).

В течение первых суток после операции пациенты соблюдали строгий постельный режим. По истечении этого периода режим расширялся до общего.

Пациентам на протяжении четырех суток после операции два раза в сутки в барабанную полость по микрокатетеру вводили раствор дексаметазона 4 мг/мл в объеме 1 мл (рис. 3).

Субъективно пациенты ощущали чувство распирания в прооперированном ухе, пощелкивание и потрескивание, что подтверждало попадание лекарства в среднее ухо.

Введение дексаметазона по микрокатетеру осуществлялось в положении пациента лежа на спине, с вали-

ком под плечами, повернутой головой на 45° в сторону здорового уха. В течение 30 минут после введения дексаметазона пациентам запрещалось разговаривать. Необходимо было также минимизировать глотательные движения. Подобные мероприятия сокращают возможность сглатывания и обратного стекания дексаметазона через слуховую трубу в носоглотку, способствует тому, чтобы максимальное количество введенного дексаметазона оказало действие в области перфорированной мембраны овального окна и целой мембраны круглого окна. Время нахождения пациента в таком положении составляло 30 минут. На четвертые сутки после операции микрокатетер удаляли.

Следует отметить, что несомненными преимуществами данного метода являются его атравматичность для окружающих тканей, отсутствие нарушения естественных барьеров, высоких экономических затрат. Кроме того, установка катетера не вызывает затруднений.

Все статистические анализы проводились с помощью коммерчески доступного программного обеспечения (IBM SPSS Statistics для Windows, v. 26, IBM Corp., Армонк, штат Нью-Йорк, США). Распределение переменных проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка в каждой группе. Числовые переменные показали ненормальное распределение. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Для сравнения трех и более связанных выборок применяли критерий Фридмана (Friedman Test).

Результаты и обсуждение

Костно-воздушный интервал (КВИ) во второй группе статистически значимо уменьшился на 23 дБ и на седьмые сутки после операции составил 12 [8,5–24,0] дБ ($p = 0,008$). В то же время в первой группе КВИ статистически значимо уменьшился только на 12 дБ и на седьмые сутки после операции составил 15,5 [7,7–19,5] дБ ($p = 0,002$).

Звукопроводение по воздуху статистически значимо возросло на 21 дБ во второй группе ($p = 0,008$).

У пациентов второй группы зафиксировано статистически значимое увеличение средней скорости перемещения центра давления на вторые сутки после операции на 0,3 мм/с по сравнению с исходным значением ($p = 0,046$), а к седьмым суткам его снижение на 1,8 мм/с ($p = 0,012$). В первой группе статистически значимых изменений данного показателя обнаружить не удалось.

Во второй группе зарегистрировано статистически значимое увеличение КФР на вторые сутки на 2% по сравнению с предоперационными данными ($p = 0,004$) с последующим сокращением к седьмым суткам на 3,6% ($p = 0,002$). В первой группе на вторые сутки после операции установлено статистически значимое увеличение КФР на 6,3% ($p = 0,014$).

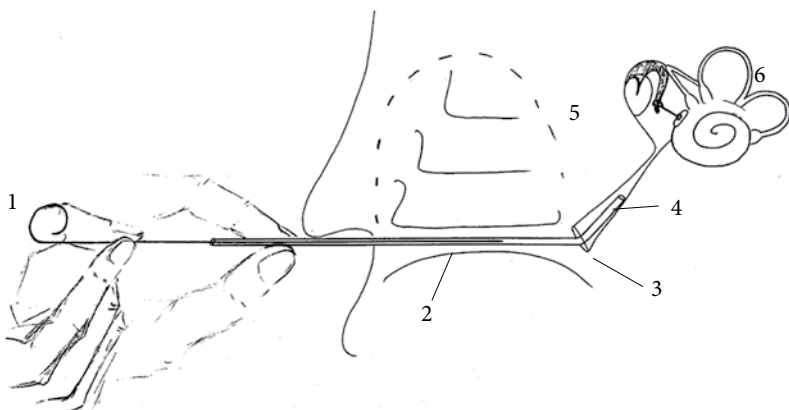


Рис. 2. Схематическое изображение удаления проводника из микрокатетера, установленного в устье слуховой трубы (1 – проводник, 2 – нижний носовой ход, 3 – устье слуховой трубы, 4 – микрокатетер, 5 – барабанная полость, 6 – внутреннее ухо)

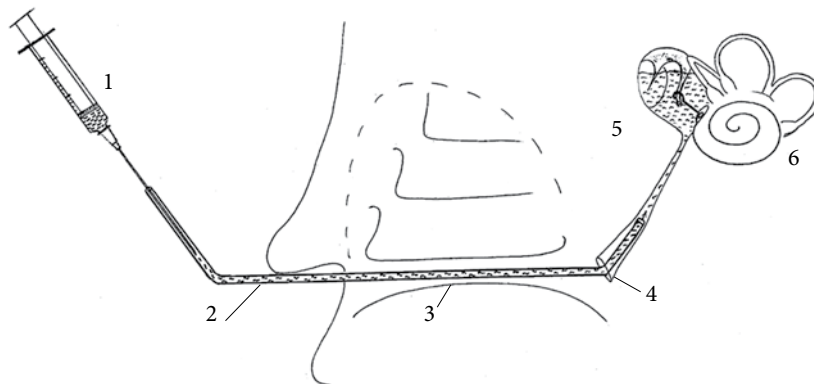


Рис. 3. Схематическое изображение введения раствора дексаметазона в полость среднего уха посредством микрокатетера, установленного в устье слуховой трубы (1 – шприц, 2, 0 – микрокатетер, 3 – нижний носовой ход, 4 – устье слуховой трубы, 5 – барабанная полость, заполненная раствором дексаметазона, 6 – внутреннее ухо)



и его снижение к седьмым суткам на 5,7% ($p = 0,001$). Это говорит о достижении полной компенсации вестибулярной функции и нормализации поструральной устойчивости к седьмым суткам у пациентов второй группы и сохранении к этому времени вестибулярных нарушений у пациентов первой группы. Полученные данные говорят также о том, что у пациентов второй группы на фоне интратимпанального введения дексаметазона ко вторым суткам функциональные результаты (меньшее нарушение вестибулярной функции) были лучше, чем у пациентов второй группы.

По данным компьютерной видеонистагмографии, зафиксированы статистически значимое увеличение средней скорости медленной фазы нистагма (срСМФ) от исходного значения (в обеих группах – $0,0^\circ/\text{с}$) ко вторым суткам после операции во второй группе на $1,5^\circ/\text{с}$ ($p = 0,004$) и снижение до $0,85^\circ/\text{с}$ к седьмым суткам ($p = 0,002$). В первой группе на вторые сутки после операции зарегистрированы статистически значимое увеличение срСМФ до $2,2^\circ/\text{с}$ ($p = 0,002$) и снижение лишь до $1,95^\circ/\text{с}$ к седьмым суткам ($p = 0,008$). Это свидетельствует о том, что на фоне интратимпанально вводимого дексаметазона у пациентов второй группы асимметрия по лабиринтам ко вторым суткам после операции увеличилась и была менее выраженной, чем в первой группе. На седьмые сутки у пациентов второй группы этот показатель фактически вернулся к исходному уровню, в то время как у пациентов первой группы возбуждение лабиринта оставалось практически на прежнем уровне.

Сравнительный анализ среди пациентов обеих групп показал лучшие результаты кохлеарной и вестибулярной функций у пациентов, которым стапедопластика выполнялась с применением CO_2 -лазера и была дополнена пролонгированной катетеризацией слуховой трубы с последующим интратимпанальным введением дексаметазона в полость среднего уха в течение четырех суток после операции. Это говорит о положительном влиянии дексаметазона, вводимого интратимпанально в ранние сроки после оперативного лечения, на снижение возбуждения вестибулярного аппарата.

Выводы

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность интратимпанального применения дексаметазона в раннем послеоперационном периоде у пациентов после стапедопластики. Подобная методика может применяться в качестве профилактики возникновения нежелательных кохлеовестибулярных осложнений. В качестве безопасного и физиологичного метода интратимпанального введения дексаметазона может рассматриваться пролонгированная катетеризация устья слуховой трубы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что стапедопластика с применением CO_2 -лазера, дополненная пролонгированным введением дексаметазона в полость среднего уха посредством микрокатетера в раннем послеоперационном периоде, позволяет достичь лучших результатов (по сравнению с контрольной группой). Такой метод наиболее щадящий, а значит, наиболее предпочтительный в отношении кохлеарной и вестибулярной функций.

Введение дексаметазона в раннем послеоперационном периоде способствует более быстрому восстановлению раздраженного лабиринта на стороне операции, снижает риск его угнетения, а также оказывает положительный эффект на сокращение КВИ сразу после удаления тампонов. Согласно полученным данным, стапедопластика с установкой микрокатетера дает лучшие функциональные результаты, позволяет быстрее достигать компенсаторного восстановления вестибулярной системы, улучшает и стабилизирует слуховые показатели, что в конечном итоге приводит к повышению качества жизни пациента.

Используемый нами способ катетеризации слуховой трубы с целью обеспечения пролонгированной доставки дексаметазона к структурам внутреннего уха после стапедопластики не нарушает целостность анатомических структур, не несет на себе риска негативного влияния на функцию внутреннего и среднего уха, не препятствует физиологичному процессу приживления мейотимпанального лоскута. Метод прост в выполнении, не требует больших экономических затрат и может быть рекомендован пациентам с отосклерозом после стапедопластики для коррекции и предупреждения возникновения кохлеовестибулярных осложнений. ☺

Литература

1. Wang Z.M., Chi F.L., Dai C.F. Modified stapes prosthesis to limit postoperative vertigo. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2005; 132 (1): 50–54.
2. Вавилова А.А. Функциональное состояние вестибулярной системы у больных отосклерозом до и после стапедопластики: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2002.
3. Карпищенко С.А., Колесникова О.М., Сопко О.Н., Бервинова А.Н. Корреляция кохлеарных и вестибулярных нарушений у пациентов с отосклерозом после поршневого стапедопластики. *Российская оториноларингология.* 2019; 18 (6): 26–30.
4. Стратиева О.В. Клиническая анатомия уха. Учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2004.
5. Chandrasekhar S.S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol. Neurotol.* 2001; 22 (1): 18–23.



6. Jeong S.H., Kim Y., Lyu A.R., et al. Junctional modulation of round window membrane enhances dexamethasone uptake into the inner ear and recovery after NIHL. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10061.
7. Tabuchi K., Oikawa K., Uemaetomari I., et al. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia induced injury of the cochlea. *Hear Res.* 2003; 180 (1–2): 51–56.
8. Gloddek B., Lamm K., Arnold W. Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2002; 59: 75–83.
9. Imauchi Y., Jeunemaître X., Boussion M., et al. Relation between renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis: a genetic association and in vitro study. *Otol. Neurotol.* 2008; 29 (3): 295–301.
10. Imauchi Y., Lombès M., Lainé P., et al. Glucocorticosteroids inhibit diastrophic dysplasia sulfate transporter activity in otosclerosis by interleukin-6. *Laryngoscope.* 2006; 116 (9): 1647–1650.
11. Кузьмин Д.М., Пашинин А.Н. Тимпановентиляционная трубка при стапедопластике. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2014; 2: 154–158.
12. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Морозова С.В. и др. Альтернативные методы доставки стероидов в среднее ухо при лечении острой сенсоневральной тугоухости. *Медицинский совет.* 2020; 6: 85–89.
13. Arnold W., Senn P., Hennig M., et al. Novel slow and fast type drug release round window microimplants for local drug application to the cochlea: an experimental study in guinea pigs. *Audiol. Neurootol.* 2005; 10 (1): 53–63.
14. Salt A.N., Hale S.A., Plonke S.K. Perilymph sampling from the cochlear apex: a reliable method to obtain higher purity perilymph samples from scala tympani. *J. Neurosci. Methods.* 2006; 153 (1): 121–129.
15. Salt A.N., Plonke S.K. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol. Neurootol.* 2009; 14 (6): 350–360.
16. Gouveris H., Selivanova O., Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2005; 262: 131–134.
17. Guan-Min H., Lin H.C., Shu M.T., et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope.* 2004; 114 (7): 1184–1189.
18. Plontke S., Löwenheim H., Preyer S., et al. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning of randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol.* 2005; 125 (8): 830–839.
19. Cesarani A., Capobianco S., Soi D., et al. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. *Int. Tinnitus J.* 2002; 8 (2): 111114.
20. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. и др. Эффективность транстимпанального применения дексаметазона 4 мг при болезни Меньера, тяжелом и среднетяжелом течении заболевания. *Вестник оториноларингологии.* 2022; 87 (1): 21–26.
21. Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Гарова Е.Е. и др. Способ пролонгации действия лекарственного препарата при интратимпанальном введении на структуры внутреннего уха. Патент RU № 2749692, МПК А61В 17/ 00, А61К 31/573, А61Р 27/16, А61Р 31/04, 2021.

Prolonged Transtubar Intratympanic Administration of Dexamethasone to Patients After Stapedoplasty in Order to Correct Cochleovestibular Disorders (Message 1)

M.L. Blinova¹, A.Ye. Golovanov, PhD², V.S. Isachenko, PhD¹, I.A. Anikin, PhD, Prof.¹, S.V. Astashchenko, PhD¹, V.V. Dvoryanchikov, PhD, Prof.¹

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

² Kirov Military Medical Academy

Contact person: Marina L. Blinova, m.blinova@niilor.ru

Recently, there has been an increasing interest in solving problems associated with the occurrence of vestibular and cochlear dysfunction in the early postoperative period in patients after stapedoplasty. Vestibular dysfunction occurs in 45–49% of cases in early postoperative periods, in 25% of cases it is accompanied by dizziness and impaired postural stability. The risks of developing deafness were recorded in 0.9–3.4% of cases, which may occur within a year after surgical treatment.

The aim of the study is to examine the effect of dexamethasone administered intratympanally into the middle ear cavity in early postoperative periods to patients after stapedoplasty on the vestibular and cochlear functions of the inner ear and to evaluate the effectiveness of the technique of prolonged delivery of dexamethasone to the structures of the inner ear by catheterization of the auditory tube.

Key words: otosclerosis, stapedoplasty, dizziness, intratympanic administration of dexamethasone, catheterization of the auditory tube

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Опыт применения биологической терапии у пациентов с полипозным риносинуситом на этапе предоперационной подготовки

М.А. Будковская, к.м.н., С.А. Реброва, к.м.н.

Адрес для переписки: Марина Александровна Будковская, marina-laptijova@yandex.ru

Для цитирования: Будковская М.А., Реброва С.А. Опыт применения биологической терапии у пациентов с полипозным риносинуситом на этапе предоперационной подготовки. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 22–27.
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-22-27

Обоснование. Применение биологической терапии при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС) является перспективным методом контроля за течением полипозного процесса. Однако в настоящее время такая терапия имеет ограниченные показания, что требует более детального изучения возможности применения моноклональных антител у разных категорий больных полипозным риносинуситом.

Цель – оценить клиническую эффективность препарата дупилумаб в качестве предоперационной подготовки у пациентов с ХПРС при воспалении Т2-эндотипа.

Материал и методы. Обследовано 14 пациентов с ХПРС в возрасте от 18 лет с двусторонним полипозным процессом полости носа и/или околоносовых пазух и показаниями к проведению планового оперативного лечения по поводу полипозного риносинусита. Пациентам проведена предоперационная подготовка за 1,5–2 месяца перед планируемым оперативным лечением – подкожное введение двух инъекций дупилумаба 300 мг один раз в две недели и мометазона фуората 400 мкг интраназально в сутки. Динамику состояния пациентов оценивали с помощью анкетирования по опроснику SNOT-22, компьютерной томографии околоносовых пазух, эндоскопии полости носа.

Результаты. Проведенная терапия позволила 35,7% пациентов избежать эндоскопической полисинусотомии. У 50% больных ХПРС значительно сократился объем хирургического вмешательства.

Заключение. Биологическая терапия в качестве предоперационной подготовки у пациентов с ХПРС высокоэффективна. Предложенная стратегия требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, Т2-воспаление, биологическая терапия

Введение

В настоящее время проблема лечения хронического полипозного риносинусита (ХПРС) остается актуальной в оториноларингологии. Контроль ХПРС существенно затрудняют сложные патогенетические механизмы, а также сочетание с бронхиальной астмой (БА), аллергическим ринитом. Коморбидные состояния значительно утяжеляют характер течения полипозного процесса, сокращают продолжительность ремиссии как после консервативной терапии, так и в короткие сроки после хирургического лечения. Согласно данным зарубежных коллег, у 35–45% пациентов с ХПРС в течение шести месяцев после хирургического лечения возникает рецидив полипоза [1, 2]. Особые трудности при выборе тактики лечения возникают у больных, страдающих полипозным риносинуситом и получающих антитромботическую терапию по поводу сопутствующей соматической

патологии. Выполнение оперативного лечения у данной категории пациентов сопряжено с высоким риском кровопотери и необходимостью применения гемостатиков или водопоглощаемого лазерного излучения для достижения надежного гемостаза [3].

Немаловажно также, что каждое обострение полипозного процесса нередко приводит к ухудшению течения бронхолегочной патологии и требует привлечения пульмонологов и аллергологов в связи с дестабилизацией сопутствующих коморбидных состояний [4, 5].

Установлено, что определенную роль в процессе рецидивирования полипоза играет присутствие эозинофилов в тканях или секрете дыхательных путей у пациентов, перенесших функциональную эндоскопическую хирургию синуса (functional endoscopic sinus surgery, FESS) [6]. Частота рецидивов ХПРС в данном случае увеличивается до 48% в течение трех лет [7].



Сегодня в европейских рекомендациях, международных согласительных документах по лечению хронического риносинусита и ряде клинических исследований особое внимание уделяется изучению влияния механизма Т2-воспаления на течение полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, в том числе на фоне коморбидной БА, аллергического ринита, а также рассматривается современный дифференцированный подход к выбору тактики лечения указанных патологических состояний. Т2-воспаление выявляется примерно у 50–70% пациентов с тяжелой БА и 80–87% пациентов с ХПРС [8–12].

Отличительной особенностью Т2-воспаления является наличие эозинофильного воспаления дыхательных путей, связанного с активацией врожденной и адаптивной иммунной системы и секрецией основных Т2-цитокинов: интерлейкинов (ИЛ) 4, 5, 13, а также повышение уровня циркулирующего и/или локального иммуноглобулина (Ig) E. Секреция цитокинов осуществляется Th2-лимфоцитами, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа, тучными клетками, базофилами и эозинофилами [13–15].

Т2-цитокины создают благоприятные условия для повреждения эпителиального барьера, ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух с последующим ростом и рецидивированием полипозного процесса [14, 16–20]. В результате формируется хронический воспалительный процесс, сопровождаемый развитием стойких и трудно контролируемых симптомов ХПРС, БА.

Для ХПРС, связанного с Т2-воспалением, характерны наиболее высокая частота рецидивов полипозного процесса, потребность в системных глюкокортикостероидах (ГКС), необходимость проведения повторных хирургических вмешательств в короткие сроки и, как следствие, существенное снижение качества жизни пациентов [2, 21].

Разработка и внедрение в клиническую практику моноклональных антител положили начало развитию нового этапа в лечении полипозного риносинусита, ассоциированного с Т2-воспалением.

Первым моноклональным антителом, одобренным в июле 2019 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения ХПРС, стал препарат дупилумаб [22].

Дупилумаб – моноклональное человеческое антитело (IgG4), двойной ингибитор передачи сигнала ИЛ-4 и ИЛ-13, блокирующий передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 за счет специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Этот препарат блокирует передачу сигналов ИЛ-4 через рецепторы 1-го типа (IL-4Rα/γс) и общую передачу сигналов ИЛ-4 и ИЛ-13 через рецепторы 2-го типа (IL-4Rα/IL-13Rα) [23].

Проведенные за последние пять лет международные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования SINUS-24, SINUS-52 III фазы показали высокую эффективность и безопасность ду-

пилумаба при ХПРС. По результатам указанных исследований суммарно установлено снижение доли пациентов, которым требовалось неотложное курсовое лечение системными ГКС, на 74%. На 83% сократилась потребность в оперативном лечении на фоне применения дупилумаба по сравнению с плацебо [24, 25].

На основании полученных результатов биологическая терапия вошла в последние рекомендации EUFOREA-2019 и EPOS-2020. Однако обязательными условиями назначения моноклональных антител являются наличие тяжелого течения ХПРС и соблюдение определенных критериев, установленных отдельно для пациентов, ранее оперированных по поводу полипозного процесса в полости носа и околоносовых пазухах, и для коморбидных по сопутствующей Т2-патологии больных без отягощенного хирургического лечения [24, 25].

Последняя редакция отечественных клинических рекомендаций по ведению пациентов с ХПРС (2021) также содержит информацию о возможности применения биологической терапии при тяжелом полипозном процессе и по основным критериям совпадает с зарубежными протоколами.

Таким образом, применение биологической терапии при рецидивах тяжелого ХПРС, в том числе ассоциированного с другими Т2-индуцированными заболеваниями, является достойной альтернативой существующим методам контроля за течением ХПРС [26]. Тем не менее, по нашему мнению, требуется дальнейшее изучение возможности применения моноклональных антител у разных категорий больных полипозным риносинуситом, ассоциированным с Т2-воспалением.

Цель – изучить клиническую эффективность препарата дупилумаб в качестве предоперационной подготовки у пациентов с ХПРС при воспалении Т2-эндотипа.

Материал и методы

На базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи в период с октября по декабрь 2021 г. выполнено обследование 14 пациентов с ХПРС в возрасте 40–57 лет. Соотношение мужчин и женщин составило 2,5:1.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие двустороннего полипозного процесса в полости носа и/или околоносовых пазухах и показаний к проведению планового оперативного лечения по поводу полипозного риносинусита. В исследование не включались беременные, пациенты с обострением гнойного процесса, установленными психическими расстройствами, наркотической зависимостью, муковисцидозом и заболеваниями, являющимися противопоказанием к назначению биологической терапии дупилумабом. Программа обследования до начала лечения включала сбор жалоб и уточнение данных анамнеза, общий оториноларингологический осмотр, консультацию аллерголога. Особое внимание уделялось наличию коморбидной патологии и ранее проводимому хирургическому лечению и/или курсам системных ГКС за последние два года. Тяжесть и контроль БА оценивали на основании рекомендаций GINA 2014, 2019 [27].



Контроль за течением полипозного риносинусита и тяжесть данного заболевания устанавливали исходя из рекомендаций EUFOREA [28].

Объективные методы исследования включали компьютерную томографию (КТ) околоносовых пазух, степень распространения полипозного процесса анализировалась по шкале Лунда – Маккея (Lund – Mackay) [29].

При эндоскопическом исследовании для оценки распространения полипов в полости носа использовали шкалу назальных симптомов (Nasal Polyp Score, NPS) [30]. После постановки диагноза и получения информированного согласия все обследуемые проходили предоперационную подготовку за 1,5–2 месяца перед планируемым оперативным лечением, которая предусматривала:

✓ проведение биологической терапии дупилумабом в виде подкожного введения 300 мг один раз в две недели в количестве двух инъекций;

✓ интраназально мометазона фураат 400 мкг в сутки.

Динамику субъективного состояния пациентов оценивали с помощью анкетирования по опроснику SNOT-22, который позволяет определить качество жизни и результаты лечения пациентов с заболеванием носа и околоносовых пазух. Анализ полученных данных заключался в расчете общей суммы баллов (максимальное значение – 110) с последующим определением пяти основных симптомов и анализом их степени выраженности. Для

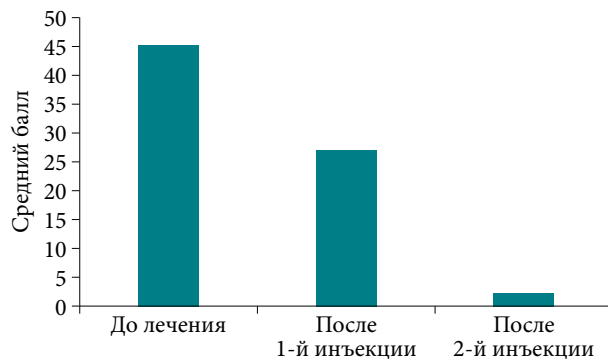


Рис. 1. Динамика изменений общего балла по опроснику SNOT-22 на фоне лечения дупилумабом

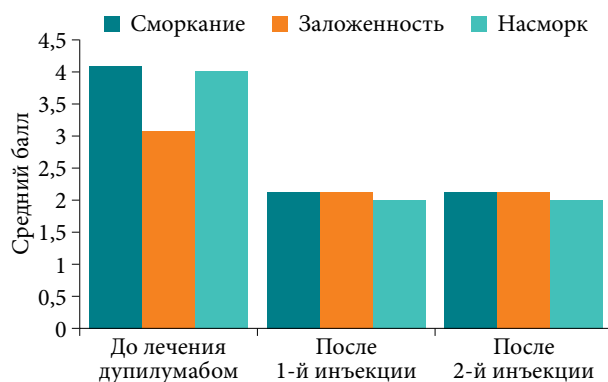


Рис. 2. Динамика изменений основных симптомов ХПРС у обследованных пациентов по опроснику SNOT-22 на фоне предоперационной подготовки

объективного контроля за течением полипозного процесса всем обследуемым выполняли эндоскопическое исследование полости носа перед началом предоперационной подготовки, затем после первой инъекции дупилумаба и спустя 14 дней после второго введения препарата. Кроме того, пациентам непосредственно перед запланированным оперативным лечением повторно выполняли КТ околоносовых пазух. Аналитический и статистический компоненты работы, построение таблиц и графиков осуществляли с помощью персонального компьютера и лицензионного программного обеспечения Statistica v. 10, Microsoft Word 2010 и Microsoft Excel 2010. При оценке средних величин использовали медиану и интерквартильную широту. Сравнение связанных выборок осуществлялось с применением непараметрического критерия Вилкоксона. При проверке статистических гипотез критическим значением ошибки первого порядка устанавливалось значение альфа 0,05.

Результаты

Согласно данным анамнеза, средняя продолжительность ХПРС от момента появления первых симптомов до настоящего обращения составила десять (4–12) лет. Тяжелый и неконтролируемый полипозный процесс, в соответствии с рекомендациями EUFOREA-2021, выявлен у девяти (64,2%) пациентов. Соотношение больных с впервые выявленным полипозным риносинуситом и пациентов с рецидивом ХПРС, несмотря на ранее проводимое хирургическое лечение, составило 1:1. Коморбидная патология в виде БА зарегистрирована у пяти (35,7%) больных. При этом у обследуемых зарегистрирована преимущественно БА среднетяжелого течения – четыре (80%) пациента с полным или частичным контролем. Неконтролируемое течение данного заболевания зарегистрировано у одного пациента. Сопутствующий аллергический ринит выявлен у 50% больных из общей выборки. На основании анкетирования по опроснику SNOT-22 установлен средний балл общей суммы до лечения – 45 с минимальным значением 32,5 и максимальным 56, что указывает на значительное снижение качества жизни у больных на фоне ХПРС (рис. 1). Среди основных симптомов, оказывающих наиболее негативное влияние на качество жизни обследуемых с ХПРС, зарегистрированы сморкание – средний балл 4 (3–4), заложенность – 3 (3–4), насморк – 4 (2,5–4) (рис. 2). При передней риноскопии в шести случаях выявлена деформация перегородки носа, в пяти – гипертрофия нижних носовых раковин. При объективной оценке распространения полипозного процесса, по данным эндоскопического исследования полости носа и носоглотки, средний балл по NPS до лечения составил 6 (2–8), что говорит о значительном распространении полипов в полости носа. Анализ результатов КТ околоносовых пазух по шкале Лунда – Маккея также продемонстрировал высокую степень распространения полипозного процесса со средним значением 18 (10–22) баллов.

На фоне проведенной предоперационной подготовки установлено статистически значимое снижение интенсивности субъективных симптомов ХПРС уже после первой инъекции дупилумаба. Средний балл общей



суммы по опроснику SNOT-22 составил 26,5 (19–47) ($p = 0,03$) (рис. 1). Пропорционально снижению суммарных показателей зарегистрировано выраженное купирование интенсивности основных симптомов (сморкание, заложенность, насморк) ХИРС ($p = 0,07$). Максимальное улучшение качества жизни пациентов по общему баллу опросника SNOT-22 зафиксировано после завершения предоперационной подготовки ($p = 0,007$) (рис. 1). При этом выраженная положительная динамика отмечалась в отношении снижения интенсивности всех основных симптомов ($p = 0,04$) (рис. 2). Выявлено уменьшение среднего балла заложенности носа по опроснику на 44% (3 балла до лечения против 2 баллов после курса предоперационной подготовки; $p = 0,04$), а также статистически достоверное сокращение на 50% насморка и потребности в сморкании ($p = 0,07$) после предоперационной подготовки.

Данные субъективной оценки были сопоставимы с результатами объективного обследования. По результатам эндоскопии полости носа средний балл по NPS после курса лечения уменьшился на 41,7%: до лечения – 6 (2–8), после – 2,5 (0–4) ($p = 0,005$). Степень распространения полипозного процесса, по результатам КТ околоносовых пазух, после двух инъекций дупилумаба снизилась на 44,4%: до лечения – 18 (10–22), после – 8 (4–22) ($p = 0,005$) по шкале Лунда – Маккея (рис. 3).

Отсутствие положительной динамики по результатам субъективной и объективной оценок зарегистрировано только у одного (7,1%) больного, что потребовало последующего проведения хирургического лечения без коррекции ранее запланированного до терапии дупилумабом объема оперативного лечения. Четверем (28,6%) пациентам по результатам проведенной предоперационной подготовки выполнено хирургическое лечение в виде FESS. Однако указанным больным потребовалась коррекция объема ранее запланированного хирургического лечения в сторону сокращения последнего в связи с уменьшением распространения полипозного процесса в околоносовых пазухах. В ходе оперативного лечения у данных пациентов отмечались повышенная кровоточивость и затруднение визуализации операционного поля, что несколько увеличивало продолжительность проведения эндоскопического вмешательства.

Только коррекция внутриносовых структур в объеме септопластики и вазотомии проведена одному пациенту ввиду удовлетворительной пневматизации околоносовых пазух после предоперационной подготовки. Показания к проведению оперативного лечения отсутствовали у пяти (35,7%) больных. Им было рекомендовано продолжить использование интраназальных ГКС в качестве поддерживающей терапии до шести месяцев. Остальные три пациента в связи с выраженной положительной динамикой в купировании основных симптомов ХИРС отказались от хирургического лечения и продолжили применение мометазона фуората (рис. 4). Таким образом, предложенный курс предоперационной подготовки с использованием дупилумаба показал значительную эффективность в купировании основных симптомов ХИРС и позволил избежать хирургического лечения

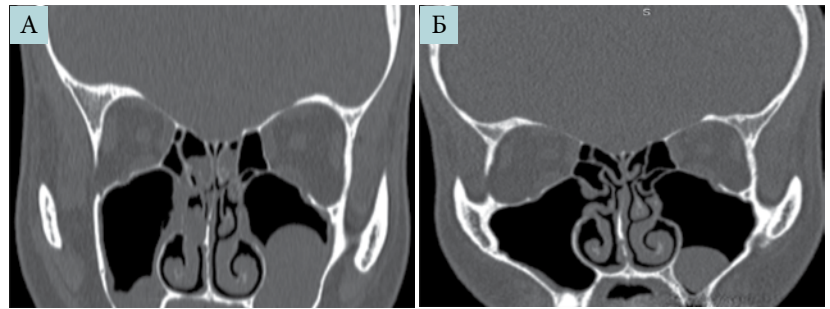


Рис. 3. КТ околоносовых пазух пациентки Н. (А – до предоперационной подготовки дупилумабом, Б – после двух инъекций дупилумаба)



Рис. 4. Результаты проведенной предоперационной подготовки дупилумабом

в каждом третьем случае в отсутствие аномалий развития внутриносовых структур. У каждого второго больного сократился объем распространения полипозного процесса.

Обсуждение

На современном этапе системная и топическая ГКС-терапия составляет основу существующих методов предоперационной подготовки пациентов с ХИРС [31]. При наличии коморбидной патологии в виде БА ряд авторов подчеркивают положительное влияние на состояние операционного поля и наилучшую визуализацию при эндоскопических вмешательствах у пациентов с полипозным риносинуситом при внутривенном введении низких доз дексаметазона непосредственно перед хирургическим вмешательством [32–34].

Существуют различные схемы назначения данных препаратов. Камнем преткновения при использовании даже коротких курсов системных ГКС является развитие потенциальных побочных эффектов, существенно сужающих спектр применения ГКС в рутинной практике. Появление в клинической практике новой группы препаратов – моноклональных антител и их успешное использование в клинических исследованиях, а также высокий профиль безопасности коренным образом изменили стратегию ведения пациентов с тяжелым ХИРС. Дупилумаб стал первым зарегистрированным лекарственным средством для лечения полипозного риносинусита в России. Однако сегодня показания к назначению данного препарата ограничены. Результаты слепых рандомизированных двойных плацебо-контролируемых исследований SINUS-24 и SINUS-52, а также ряда других работ демонстрируют высокую эффективность препарата в сочетании с топическими ГКС в снижении потребности в повторных хирур-



гических вмешательствах у пациентов с тяжелым и/или неконтролируемым ХПРС. При этом подкожные инъекции дупилумаба назначаются на срок не менее шести месяцев.

Наш опыт успешного применения короткого курса (две инъекции) моноклонального препарата дупилумаб в сочетании с мометазона фуратом в качестве предоперационной подготовки, возможно, открывает новые возможности для назначения биологической терапии пациентам с полипозным риносинуситом. По нашему мнению, предложенная в данном наблюдении стратегия ведения пациентов с ХПРС в перспективе может стать новым комплексным подходом к реализации помощи пациентам с полипозным процессом различной степени тяжести и сопутствующей коморбидной патологией. Однако требуется дальнейшее изучение эффективности и безопасности предлагаемого курса предоперационной подготовки. Открытым также остается вопрос, связанный с ухудшением качества визуализации операционного поля из-за повышенной кровоточивости у пациентов, которым после предоперационной подготовки с использованием дупилумаба и топических ГКС выполняется эндоскопическая полисинусотомия.

Заключение

Применение короткого курса дупилумаба в качестве предоперационной подготовки у пациентов с ХПРС позволяет в 35,7% случаев избежать оперативного лечения. У 50% преимущественно с выраженным распространением полипозного процесса на фоне проведенной биологической терапии значительно сокращается объем хирургического вмешательства. Вопросы применения биологической терапии в качестве предоперационной подготовки у пациентов с полипозным процессом различной степени тяжести и формирования более обширной выборки пациентов требуют более детального изучения. Тем не менее на данном этапе результаты применения короткого курса дупилумаба у пациентов с впервые выявленным полипозным процессом, соответствующим Т2-эндотипу воспаления, выглядят весьма обнадеживающими в контроле над полипозным процессом.

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.
Исследование не имело спонсорской поддержки.*

Литература

1. Staikūniene J., Vaitkus S., Japertiene L.M., Ryskiene S. Association of chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: clinical and radiological features, allergy and inflammation markers. *Medicina (Kaunas)*. 2008; 44 (4): 257–265.
2. Hopkins C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (1): 55–63.
3. Карпищенко С.А., Рябова М.А., Шуилова Н.А. Технические аспекты лазерной полипотомии. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021; 27 (1): 4–11.
4. Smart B.A. Is rhinosinusitis a cause of asthma? *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2006; 30 (3): 153–164.
5. Рязанцев С.В. Тактика лечения полипозного риносинусита. *Российская оториноларингология*. 2017; 2 (87): 162–169.
6. Савлевич Е.Л., Гаганов Л.В., Егоров В.И. и др. Применение эозинофильно-нейтрофильного индекса ЭНИ и показателя степени интенсивности воспалительной инфильтрации для оценки воспалительного процесса при полипозном риносинусите. *Российская оториноларингология*. 2022; 21 (5): 70–81.
7. Vlaminck S., Vauterin T., Hellings P.W., et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2014; 28 (3): 260–264.
8. Stevens W.W., Peters A.T., Tan B.K., et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (8): 2812–2820.e3.
9. Global strategy for asthma management and prevention 2020 // www.ginasthma.org (дата обращения 22.06.2022).
10. Peters M.C., Mekonnen Z.K., Yuan S., et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 388–394.
11. Kim D.W., Cho S.H. Emerging endotypes of chronic rhinosinusitis and its application to precision medicine. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (4): 299–306.
12. Gause W.C., Wynn T.A., Allen J.E. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (8): 607–614.
13. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M.H. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13 (5): 425–437.
14. Takabayashi T., Schleimer R.P. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 740–750.
15. Iqbal I.Z., Kao S.S., Ooi E.H. The role of biologics in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (2): 165–174.
16. Lam K., Kern R.C., Luong A. Is there a future for biologics in the management of chronic rhinosinusitis? *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (9): 935–942.
17. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6 (Suppl 1): S22–S209.
18. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019; 74 (12): 2312–2319.



19. Schleimer R.P., Berdnikov S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1752–1761.
20. Takabayashi T., Kato A., Peters A.T., et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): 49–57.
21. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
22. Kim J., Naclerio R. Therapeutic potential of dupilumab in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: evidence to date. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2020; 23 (16): 31–37.
23. Le Floch A., Allinne J., Nagashima K., et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1188–1204.
24. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10209): 1638–1650.
25. Будкова М.А., Рязанцев С.В., Дворянчиков В.В. и др. Перспективы применения биологической терапии при полипозном риносинусите и других Т2-ассоциированных иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. *Эффективная фармакотерапия.* 2021; 17 (18): 16–20.
26. Bachert C., Marple B., Hosemann W., et al. Endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: pathology and possible therapeutic implications. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (5): 1514–1519.
27. Global strategy for asthma management and prevention 2014, 2019 // www.ginasthma.org (дата обращения 22.06.2022).
28. Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (1): 29–36.
29. Lund V.J., Mackey I. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993; 31 (4): 183–184.
30. Meltzer E.I., Hamilos D.L., A Hadley J., et al. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (5 Suppl): 17–61.
31. Giordano J., Darras J., Chevalier D., Mortuaire G. Preoperative corticosteroid treatment and nasal polyposis. *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* 2009; 126 (3): 120–124.
32. Бечук Г.Б., Дайхес Н.А., Авербух В.М. и др. Визуализация операционного поля у пациентов с полипозным риносинуситом. *Медицинский совет.* 2021; 6: 106–112.
33. Gunel C., Basak H.S., Bleier B.S. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery. *B-ENT.* 2015; 11 (2): 123–128.
34. Albu S., Gocea A., Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2010; 143 (4): 573–578.

Experience in the Use of Biological Therapy in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps at the Stage of Preoperative Preparation

M.A. Budkovaya, PhD, S.A. Rebrova, PhD

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

Contact person: Marina A. Budkovaya, marina-laptijova@yandex.ru

Rationale. *The use of biological therapy for the treatment of chronic polypous rhinosinusitis (CPRS) is a promising method for controlling the course of the polyposis process. However, at present, the use of this therapy is carried out according to limited indications, which creates the need for a more detailed study of the possibilities of using monoclonal antibodies in various categories of patients with polypous rhinosinusitis.*

Purpose – *study of the clinical efficacy of the drug dupilumab as a preoperative preparation in patients with CPRS in the presence of T2-endotype inflammation.*

Material and methods. *We examined 14 patients with CPRS, aged 18 years and older, with a bilateral polypous process in the nasal cavity and/or paranasal sinuses and indications for planned surgical treatment for polypous rhinosinusitis. Patients underwent preoperative preparation 1.5–2 months before the planned surgical treatment: in the form of subcutaneous administration of the drug dupilumab 300 mg once every 2 weeks in the amount of 2 injections and mometasone furoate 400 mcg intranasally per day. The dynamics of the patients' condition was assessed using the SNOT-22 questionnaire, CT scan of the paranasal sinuses, endoscopy of the nasal cavity.*

Results. *The therapy allowed 35.7% of patients to avoid endoscopic polypsinusotomy. In 50% of patients with CPRS, the volume of surgical intervention was significantly reduced.*

Conclusion. *The use of biological therapy as a preoperative preparation in patients with CPRS has shown high efficiency, and in the future the proposed strategy requires further study.*

Key words: *polyposis rhinosinusitis, T2 inflammation, biological therapy*



Оптимизация периоперационных мероприятий у пациентов с отосклерозом

В.С. Исаченко, д.м.н., В.В. Дворянчиков, д.м.н., проф., М.Л. Блинова,
К.И. Сотникова, С.С. Павлова

Адрес для переписки: Вадим Сергеевич Исаченко, v.isachenko@niilor.ru

Для цитирования: Исаченко В.С., Дворянчиков В.В., Блинова М.Л. и др. Оптимизация периоперационных мероприятий у пациентов с отосклерозом. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 28–33.
DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-28-33

Отосклероз является одной из самых распространенных причин прогрессирующего снижения слуха, в частности у лиц работоспособного возраста. Эффективность стапедальной хирургии во многом определяют интерес к изучению проблемы и перспективы развития технологий, а именно совершенствование протезов, хирургических методик, ассистенции при проведении вмешательств. В отношении отосклероза нередко наиболее дискуссионными становятся вопросы этиологии, диагностики и лечения. Вопросы периоперационной подготовки, как правило, обсуждаются в несколько ограниченном формате и без должного внимания. Однако адекватная подготовка к стапедопластике, контроль пациента во время оперативного вмешательства, восстановление в послеоперационном периоде существенным образом влияют как на ближайший, так и на отдаленный функциональный результат. В предоперационном периоде необходимо минимизировать стресс, который может привести к локальному нарушению кровотока в зоне операции, оказать метаболическую поддержку внутреннего уха, что будет влиять на послеоперационный ответ лабиринта. В послеоперационном периоде актуальнейшей задачей является качественная реабилитация, включающая специальную гимнастику, противоболевую терапию и адекватную фармакотерапию. Несмотря на обширные знания в области хирургического лечения отосклероза, работ, посвященных разработке и реализации протоколов ускоренного восстановления после микрохирургических операций на среднем ухе, направленных на оптимизацию предоперационной подготовки, предотвращение послеоперационных осложнений, минимизацию стресса и ускорение восстановления, крайне мало.

В данной работе представлен сформированный протокол актуальных периоперационных мероприятий, а также сравнение его эффективности и безопасности с таковыми стандартного протокола традиционного восстановления после стапедопластики.

Ключевые слова: отосклероз, периоперационная подготовка, стапедопластика, протокол ускоренного восстановления



Введение

Отосклероз – специфическое заболевание, при котором происходит очаговое поражение костной капсулы лабиринта, преимущественно с двух сторон, проявляющееся особой формой остео-дистрофии. Несмотря на пристальное внимание ученых разных стран к проблеме этиологии и патогенеза данного заболевания на протяжении практически двух столетий, вопросы комплексной диагностики, лечения и реабилитации больных отосклерозом не утрачивают актуальности [1–6].

Лечение больных отосклерозом направлено на улучшение слуха и предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания. На фоне медикаментозного лечения уменьшается шум в ушах, но слух не улучшается. В настоящее время единственным методом хирургической реабилитации слуха у пациентов с отосклерозом является стапедопластика.

Под стапедопластикой понимают операцию, в ходе которой хирург удаляет полностью стремечко или его часть с одномоментным восстановлением ossicularной системы среднего уха посредством установки протезов различного происхождения и конструкции. В мировой практике отохирургии наибольшее распространение получила поршневая методика стапедопластики. В России помимо нее в ряде центров применяют стапедопластику аутохрящом на вену.

Хирургическое лечение больных отосклерозом (стапедопластика), направленное на улучшение слуха, не избавляет их от заболевания, поэтому считается паллиативной операцией. Стапедопластика независимо от применяемой методики (поршневая, аутохрящ на вену) выполняется у больных с тимпанальной и смешанной формой отосклероза и позволяет в 96–98% случаев получить надежный функциональный результат.

При правильном и умелом выполнении всех этапов операции стапедопластики вероятность попадания костных отломков крови в преддверие минимальна, но она существует и может привести как к выраженной вестибулярной реакции, так и стойкой нейросенсорной тугоухости высокой степени, вплоть до глухоты [7–10]. С одной стороны, 0,1–1% вероятности развития таких осложнений находится на границе статистической погрешности, с другой стороны – это влияние на судьбу человека, который доверился хирургу. Если речь идет о профессионалах, для которых слух – рабочий инструмент, например военном акустике, скрипаче, настройщике музыкальных инструментов, подобные последствия можно квалифицировать не только как личную трагедию, но и как инвалидность. Поэтому необходимо совершенствовать методы периперационных мероприятий, применяемых как до, так и после

операции и направленных на снижение психологических и физических стрессовых реакций с целью улучшения качества лечения больных отосклерозом [11–14].

Цель исследования – сравнить эффективность и безопасность протокола периперационных мероприятий и протокола обычного восстановления после операции в периперационном периоде у пациентов с отосклерозом.

Материал и методы

Исследование проводилось в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи. С марта 2022 г. по февраль 2023 г. нами прооперировано в общей сложности 80 пациентов, которым была выполнена стапедопластика по поршневой методике по поводу отосклероза. Операция выполнялась в условиях общей анестезии с использованием CO₂-хирургического лазера, адаптированного с микроскопом. На основном этапе ламинотомии в 100% случаев использовался лазерный луч мощностью 20 Вт, диаметром 0,6–0,8 мм и глубиной воздействия 1 мм. Пациенты были госпитализированы в клинику накануне, после планового предоперационного обследования, предварительно выполненной компьютерной томографии височной кости, аудиометрии и импедансометрии. Больные были случайным образом разделены на основную (протокол предложенных периперационных мероприятий) и контрольную группы (традиционное восстановление после стапедопластики). В основную группу вошли десять мужчин и 30 женщин в возрасте 18–65 лет (средний возраст – 36,7 ± 11,2 года), в контрольную – восемь мужчин и 32 женщины в возрасте 19–63 лет (средний возраст – 35,6 ± 10,3 года). Предоперационная тревога, послеоперационная боль и уровень комфорта определялись путем сравнения результатов по шкале тревожности самооценки Зунга (SAS) и опроснику общего комфорта (GCQ).

Критериями включения в исследование были готовность принять участие в исследовании, отсутствие психических расстройств, хирургических противопоказаний на основании предоперационного обследования и возраст 18 лет и старше. Каждый пациент должным образом был проинформирован об особенностях имеющегося заболевания, ходе проведения операции, а также предлагаемых периперационных мероприятиях.

Критерии исключения из исследования: неспособность к должному пониманию и полному сотрудничеству по предложенному протоколу периперационной подготовки, психические и мнестические расстройства, тяжелые хронические заболевания (артериальная гипертензия с высокими показателями артериального давления, болезни сердца), возраст младше 18 лет.



Периоперационная подготовка при госпитализации включала полное информирование о ходе лечения, в том числе анестезии, операции, послеоперационном восстановлении, и предоперационное психологическое консультирование. В отсутствие противопоказаний за ночь до операции пациентам вводили нестероидный противовоспалительный препарат (кетопрофен 50 мг/мл 2 мл внутримышечно) для индукции превентивного обезбоживания. Перед переводом в операционную пациенты не получали твердую пищу в течение восьми часов и жидкость в течение двух часов, принимали углеводный напиток (Провайд Экстра, Фрезениус Каби), содержащий 33,5 г углеводов и 4 г гидролизованного белка в 100 мл (1,5 ккал/мл), за два часа до операции [11].

Во время операции использовались седативные препараты короткого действия и опиоидные анальгетики короткого действия. Перед операцией хирург проводил местную инфильтрационную анестезию лидокаином 5 мл/0,1 г в область разреза. Температура тела контролировалась во избежание интраоперационной гипотермии ($< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$). Интраоперационный объем жидкости также был ограничен.

Постельный режим, электрокардиографический контроль и кислородная ингаляционная терапия назначались в течение двух часов после операции в палате пробуждения. Нестероидный противовоспалительный препарат (кетопрофен 50 мг/мл) для превентивного обезбоживания вводили по 1 мл внутривенно через два и 12 часов после операции. Через два часа пациентам рекомендовали съесть жидкую или мягкую пищу и увеличить количество и частоту приема пищи в соответствии с переносимостью желудочно-кишечного тракта. Строгий постельный режим соблюдался до 08.00 следующих суток.

Пациентам контрольной группы были даны рутинные дооперационные разъяснения по поводу операции и послеоперационного лечения. Психологическое консультирование и успокоительные препараты применялись при необходимости для улучшения сна. Каких-либо профилактических обезбоживающих мероприятий не проводилось. В соответствии с рутинными рекомендациями по предоперационному голоданию, пациенты воздерживались от приема пищи и жидкости в течение не менее восьми часов до операции.

Во время операции использовались седативные препараты пролонгированного действия и опиоидные анальгетики. Температуру тела во время операции не контролировали. Объем жидкости не ограничивали, а интраоперационную инфузию кристаллоидного раствора или коллоидной жидкости определял анестезиолог.

Постельный режим, электрокардиографический контроль и кислородная ингаляционная терапия

продолжались не менее двух часов. Превентивное обезбоживание после операции не проводилось, за исключением случаев, когда это было необходимо. Через шесть часов пациентам разрешалось принять пищу и жидкость. Строгий постельный режим сохранялся не менее 24 часов от момента окончания операции.

Предоперационная анкета включала шкалу самооценки тревоги Зунга (SAS) и заполнялась в 21.30 накануне операции, а послеоперационные анкета-опросник общего комфорта Kolcaba (GCQ) – спустя 24 часа после стапедопластики. Данные собирались после заполнения анкет. Послеоперационные осложнения, такие как тошнота/рвота, головокружение и образование гематомы, лечили и регистрировали после наблюдения. Продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре оценивались при выписке.

Статистический анализ значения фиксировался как среднее стандартное отклонение, медиана (квантиль) или *n*. Для обработки и анализа данных использовали пакет статистических программ Microsoft Excel (США). Нормально распределенные непрерывные переменные выражались как среднее плюс стандартное отклонение, а групповые различия оценивались с помощью независимого выборочного *t*-критерия Стьюдента. В противном случае применялись медиана и межквартильный размах, а также непараметрический критерий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Нулевая гипотеза отвергалась и принималась альтернативная.

Результаты

Пациенты основной группы получили более полную информацию о заболевании, его особенностях, ходе анестезии и операции, а также реабилитационных мероприятиях при госпитализации перед операцией. Затем пациентов информировали о подробностях периоперационных мероприятий и предлагали пройти психологический тест. Для оценки предоперационного психологического состояния пациентов использовали шкалу самооценки тревожности. Психологическое состояние пациентов основной группы было значительно лучше, чем пациентов контрольной (30 [28–31,5] против 35 [30–43]; $Z = -4,403$; $p < 0,05$).

В послеоперационном периоде оценивали состояние больных, в том числе выраженность послеоперационной боли, вестибулярные расстройства. В основной группе назначали усиленное обезбоживание и своевременную анальгезию на протяжении всего периоперационного периода. Выраженность боли в основной группе была меньше, чем в контрольной (0 [0–0] против 1 [0–2]; $Z = -5,415$; $p < 0,05$). Вестибулярных нарушений не наблюдалось ни в одной из групп.

Пациенты основной группы получили усиленное периоперационное обезбоживание, психологиче-



ское консультирование и поддержку. Опросник общего комфорта Kolcaba (GCQ) включает оценку физических, психологических, духовных, социокультурных и экологических параметров, состоящих из 28 пунктов. Чем выше балл, тем комфортнее чувствует себя пациент. В основной группе баллы были выше, чем в контрольной (88 [84–100] против 83 [78,25–92,25]; $Z = -3,045$; $p < 0,05$).

После постельного режима с электрокардиографическим контролем и кислородной ингаляционной терапией в течение двух часов пациентам основной группы было предложено принять мягкую теплую пищу в соответствии со статусом выздоровления. Пациенты контрольной группы получали традиционное послеоперационное лечение. В этом периоде могут возникать осложнения, такие как тошнота/рвота, образование гематомы, головокружение. В данном исследовании в обеих группах осложнений не наблюдалось.

Существенной разницы между группами в продолжительности послеоперационного пребывания в стационаре не отмечалось (5 [4–5,25] против 5 [4–6] дней; $Z = -0,513$; $p > 0,05$).

Обсуждение

Концепция оптимальной периоперационной подготовки, предложенная профессором Датского королевского госпиталя в Копенгагене Хенриком Келетом (Henrik Kehlet) в 1990-х гг., направлена на более быстрое выздоровление и более короткое пребывание в больнице, а также на улучшение самочувствия пациента. Хотя содержимое программ при разной патологии различно, общие факторы включают индивидуализированное предоперационное полное информирование, введение анестетика короткого действия, оптимальное обезбоживание и агрессивную послеоперационную реабилитацию – раннее пероральное питание и передвижение. Показано, что внедрение протоколов периоперационных мероприятий способно ускорить выздоровление и уменьшить послеоперационные осложнения, сократив тем самым продолжительность пребывания в стационаре [15–19].

В последнее время применение таких мероприятий было направлено на более эффективное лечение онкологических больных с опухолями головы и шеи, перенесших хирургическое вмешательство, хирургию околоносовых пазух, а также детей после тонзиллэктомии и аденоидэктомии. Однако ранее не сообщалось о применении периоперационных программ при стапедопластике у пациентов с отосклерозом. Тревога по поводу неопределенности улучшения слуха и купирования боли, возникшей в результате послеоперационного разреза, может легко повлиять на послеоперационное восстановление и увеличить продолжительность госпитализации. В этом исследовании внедрение периопера-

ционных методик позволило значительно облегчить чувство тревоги у пациентов и уменьшить послеоперационную боль.

Как известно, пациенты испытывают беспокойство и страх из-за предоперационных опасений в отношении рисков операции и анестезии, что может спровоцировать неблагоприятные стрессовые реакции и повлиять на послеоперационное восстановление. Предыдущие исследования показали, что понимание пациентами периоперационной патофизиологии и эффективное выполнение сестринских программ способны уменьшить операционный стресс. Кроме того, индивидуализированное информированное общение в периоперационном периоде существенно влияет на эффективность всего лечения. В этом исследовании пациенты перед операцией получали исчерпывающую информацию о каждом этапе госпитализации, патофизиологическом процессе заболевания и методах его лечения. При этом обязательно использовались послеоперационное обезбоживание, современные высокотехнологичные методы лечения, в том числе роботизированная лазерная техника. Индивидуальный комфорт снижал уровень беспокойства и напряжения. Основным статистическим показателем SAS является общий балл, который рассчитывается путем сложения баллов по 20 пунктам. Чем выше общий балл, тем тяжелее симптомы. Предоперационная оценка SAS показала, что в основной группе предоперационная тревожность была меньше, чем в контрольной.

При традиционной анестезии пациенты должны голодать свыше восьми часов до операции и шесть часов после нее. Длительный запрет на прием пищи может привести к побочным реакциям, таким как жажда, голод, беспокойство и гипогликемия, значительно снизить уровень комфорта и вызывать состояние метаболического стресса. Предложенные нами подходы к предоперационному питанию призваны сократить время голодания, способствовать восстановлению функции желудочно-кишечного тракта и уменьшить реакцию на стресс из-за голода.

Результаты исследований показывают [15–21], что небольшое количество жидкой пищи за два часа до операции не увеличивает риск побочных реакций, в частности интраоперационного рефлюкса и аспирации. В нашем исследовании не зарегистрировано увеличения количества послеоперационных осложнений. Раннее послеоперационное кормление является ключевым фактором для оценки эффективности предложенного подхода. Более быстрое восстановление после операции может оптимизировать предоперационную подготовку и послеоперационное восстановление кишечника. В нашем исследовании пациенты основной группы не принимали твердую пищу за восемь часов и жидкость за два часа до операции.



За два часа до операции им давали углеводный напиток. Прием пероральной жидкости или мягкой пищи (сладкий чай, бульон) рекомендуется через два часа после операции в зависимости от состояния пациента. Благодаря этим новациям объективно снижаются чувство голода, раздражительность и тревожное настроение до и после операции, быстрее восстанавливаются функции желудочно-кишечного тракта и повышается уровень послеоперационного комфорта.

После стапедопластики имеют место боль в зоне разреза и болезненность при давящей повязке. Периоперационное обезболивание – не только предмет медицинских исследований, но и воплощение гуманизма. Периоперационная многоуровневая анальгезия – важная составляющая лечения. Она включала предоперационное применение парентеральных нестероидных анальгетиков, интраоперационную местную инфильтративную анестезию и регулярное послеоперационное использование нестероидных анальгетиков. Анальгетики применялись на протяжении всего периоперационного периода, а традиционные анальгетики по требованию были заменены своевременными анальгетиками. Лечение боли снизило ее выраженность. Эффективный контроль боли позволяет пациентам получить доступ к раннему пероральному питанию. Более ранняя мобилизация помогает оценить наличие вестибулярных расстройств, в отсутствие которых неспешная ходьба может уменьшить такие осложнения, как тромбоз вен конечностей и гипостатическая пневмония, способствуя восстановлению функции желудочно-кишечного тракта.

Первоначальная цель концепции адекватной периоперационной подготовки – ускорить послеоперационную реабилитацию пациентов, чтобы сократить продолжительность госпитализации

и снизить ее стоимость. Тем не менее в основной и контрольной группах не зафиксировано существенной разницы в послеоперационных осложнениях, общей продолжительности пребывания в стационаре. Это может быть обусловлено тем, что стапедопластика является относительно чистой плановой операцией и связана с меньшим количеством послеоперационных побочных реакций и коротким послеоперационным пребыванием в стационаре.

Несмотря на то что применение предложенного протокола не способствовало значительному сокращению времени госпитализации и снижению ее стоимости, комфорт и психоэмоциональное состояние больных во время госпитализации должны оставаться в фокусе внимания специалистов.

Можно констатировать, что ускоренное восстановление после операции вступило в новую фазу и его следует распространить на малоинвазивную хирургию, где также особое внимание необходимо уделять обезболиванию и эмоциональному состоянию пациентов во время госпитализации.

Выводы

Применение предложенных периоперационных мероприятий позволяет оптимизировать протокол лечения больных отосклерозом, сократить период голодания, уменьшить выраженность боли и повысить послеоперационный комфорт. В исследовании послеоперационных осложнений не зарегистрировано. Тем не менее следует учитывать индивидуальные различия при реализации периоперационных программ ускоренной реабилитации во избежание стереотипов. Необходимы дальнейшее изучение клинических данных на более значительных выборках и более длительное послеоперационное наблюдение.

Литература

1. Лазарева Л.А., Морозова М.В., Дворянчиков В.В., Музаева Б.Р. Участие центральных механизмов регуляции в патогенезе отосклероза (обзор литературы). *Российская оториноларингология*. 2017; 1 (86): 135–143.
2. Свистушкин В.М., Синьков Э.В., Стожкова И.В. Этиопатогенетические аспекты отосклероза. *Российская оториноларингология*. 2021; 20 (5): 68–74.
3. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В. и др. Современная диагностика больных отосклерозом. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2019; 25 (2): 4.
4. Косяков С.Я., Бубнова К.Н., Минавина Ю.В. Критический анализ клинических рекомендаций по диагностике и лечению отосклероза. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017; 23 (2): 6–7.
5. Morrison A.W., Bunday S.E. The inheritance of otosclerosis. *J. Laryngol. Otol.* 1970; 84 (9): 921–932.
6. Babcock T.A., Liu X.Z. Otosclerosis: from genetics to molecular biology. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2018; 51 (2): 305–318.
7. Вартамян М.С., Банашек-Мещерякова Т.В. Распространенность вестибулярных расстройств среди пациентов, страдающих отосклерозом. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 78 (2): 23–26.
8. Диаб Х.М., Дайхес Н.А., Каибов А.А. и др. Хирургическое лечение пациентов с отосклерозом с IV степенью тугоухости и глухотой. Голова и шея. *Российский журнал*. 2020; 8 (3): 35–43.



9. Пискунов В.С. К вопросу о диагностике и лечении отосклероза. Региональный вестник. 2019; 21: 4–5.
10. Астащенко С.В., Кузовков В.Е., Ильин С.Н. и др. Кохлеарная форма отосклероза: диагностика и тактика хирургического лечения. РМЖ. 2019; 9: 52–55.
11. Корвяков В.С., Диаб Х.М.А., Джамалудинов Ю.А., Гамзатов К.Н. Хирургическое лечение больных кохлеарной формой отосклероза. Актуальные вопросы современной оториноларингологии. 2021; 84–86.
12. Корвяков В.С., Диаб Х.М., Джамалудинов Ю.А. и др. Нетипичные (редкие) случаи осложнений стапедопластик у больных отосклерозом. Российская оториноларингология. 2018; 4: 54–61.
13. Корвяков В.С., Диаб Х.М., Джамалудинов Ю.А. и др. Сенсоневральный компонент тугоухости у больных отосклерозом. Российская оториноларингология. 2018; 5: 41–49.
14. Торшин И.Ю., Минасов Т.Б., Загородний Н.В. и др. Периоперационная подготовка к эндопротезированию: потенциал хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15 (1): 162–169.
15. Eskicioglu C., Forbes S.S., Aarts M.A., et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. J. Gastrointest. Surg. 2009; 13 (12): 2321–2329.
16. Varadhan K.K., Neal K.R., Dejong C.H.C., et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin. Nutr. 2010; 29 (4): 434–440.
17. Bannister M., Ah-See K.W. Enhanced recovery programmes in head and neck surgery: systematic review. J. Laryngol. Otol. 2015; 129 (5): 416–420.
18. Coyle M.J., Main B., Hughes C., et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for head and neck oncology patients. Clin. Otolaryngol. 2016; 41 (2): 118–126.
19. Dort J.C., Farwell D.G., Findlay M., et al. Optimal perioperative care in major head and neck cancer surgery with free flap reconstruction: a consensus review and recommendations from the enhanced recovery after surgery society. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017; 143 (3): 292–303.
20. Hinthar A., Nakoneshny S.C., Chandarana S.P., et al. Efficacy of postoperative pain management in head and neck cancer patients. J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018; 47 (1): 29.
21. Wu X.F., Kong W.F., Wang W.H., et al. Enhanced recovery after surgery protocols in functional endoscopic sinus surgery for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized clinical trial. Engl. Chin. Med. J. 2019; 132 (3): 253–258.

Optimization of Perioperative Measures in Patients with Otosclerosis

V.S. Isachenko, PhD, V.V. Dvoryanchikov, PhD, Prof., M.L. Blinova, K.I. Sotnikova, S.S. Pavlova

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

Contact person: Vadim S. Isachenko, v.isachenko@niilor.ru

Otosclerosis is one of the most common causes of progressive hearing loss, particularly in people of working age. The effectiveness of stapedial surgery largely determines the interest in studying the problem and the prospects for the development of technologies, namely the improvement of prostheses, surgical techniques, and assistance during interventions. In the topic of otosclerosis, it is often the issues of etiology, diagnosis and treatment of the disease that receive the main discussion. The issues of perioperative preparation, as a rule, are discussed in a somewhat limited format and without proper close attention.

However, adequate preparation for stapedoplasty, patient control during the surgical intervention itself, and monitoring of recovery in the postoperative period significantly affect both the immediate and long-term functional results. In the preoperative period, it is necessary to minimize stress, which can lead to local disturbance of blood flow in the surgical area, to provide metabolic support to the inner ear, which will affect the postoperative response of the labyrinth. In the postoperative period, the most urgent task is high-quality rehabilitation, including special gymnastics, pain therapy and adequate pharmacotherapy. It should be noted that, despite the extensive knowledge on the topic of surgical treatment of otosclerosis, there are very few works devoted to the development and implementation of protocols for accelerated recovery after microsurgical operations on the middle ear, aimed at optimizing preoperative preparation, preventing postoperative complications, minimizing stress and accelerating recovery.

This paper presents the generated protocol for topical perioperative measures, as well as a comparison of its effectiveness and safety in comparison with the standard protocol for traditional recovery after stapedoplasty.

Key words: otosclerosis, perioperative preparation, stapedoplasty, accelerated recovery protocol



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева, Москва

Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов: в фокусе внимания биластин

Н.П. Княжеская, к.м.н.¹, Е.В. Сафошкина¹, Э.Х. Анаев, д.м.н., проф.¹, А.А. Камелева, к.м.н.², М.А. Макарова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Надежда Павловна Княжеская, kniajeskaia@mail.ru

Для цитирования: Княжеская Н.П., Сафошкина Е.В., Анаев Э.Х. и др. Эффективность и безопасность антигистаминных препаратов: в фокусе внимания биластин. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 34–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-34-39

С учетом центральной роли гистамина в развитии аллергического ответа при многих аллергических заболеваниях, в том числе аллергическом рините (АР) и крапивнице, применяются антигистаминные препараты (АГП). История клинического применения этих лекарственных средств насчитывает более 70 лет. За этот период фармакологические характеристики препаратов подверглись усовершенствованию. В 1980-х гг. были синтезированы и активно внедрены в клиническую практику АГП второго поколения. Эти средства из-за отсутствия или минимального проявления седативного эффекта позволили значительно усовершенствовать антигистаминную терапию, поскольку обладали высокой селективностью в отношении H_1 -рецепторов и не проявляли антихолинергической активности. Однако вследствие различий в специфичности к транспортным белкам гематоэнцефалического барьера, в частности Р-гликопротеину, некоторые АГП второго поколения могут в большей степени проникать в центральную нервную систему. Биластин – принципиально новый АГП, производное бензимидазолпиперидина с высокой селективностью в отношении H_1 -рецепторов. В отличие от других АГП биластин является уникальным химическим соединением, структурно не связанным с более ранними АГП. Проведены доклинические и клинические исследования, доказывающие эффективность и безопасность биластина при аллергических заболеваниях. Таким образом, эффективность и безопасность, низкий риск развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы даже при совместном приеме с алкоголем, отсутствие значимых лекарственных взаимодействий позволяют рассматривать биластин как препарат выбора в лечении круглогодичного и сезонного ринита, острой и хронической крапивницы.

Ключевые слова: аллергические заболевания, антигистаминные препараты, аллергический ринит, крапивница, биластин

Актуальность

С каждым годом внимание врачей различных специальностей к аллергическим заболеваниям повышается. Хотя эти заболевания известны человеку давно, более двух с половиной тысяч лет, только в XX в. начался их значительный рост. За последние десятилетия XXI в. проблема аллергии приняла глобальный масштаб медико-социальной проблемы:

частота встречаемости аллергических заболеваний растет с огромной скоростью – от 30 до 40% всего населения мира имеют один или несколько видов аллергических реакций. В структуре аллергопатологии на долю ринитов приходится 60–70%, риноконъюнктивитов – 10–40%, крапивницы – 15–18,5%. Кроме того, ежегодно в разных странах мира по поводу сезонных проявлений аллергии (острого ринита, конъюнктивита)



юнктивита, крапивницы) регистрируются от 12,7 до 28,5% обращений пациентов [1–3]. Поэтому существует потребность в новых эффективных и безопасных методах лечения, способных не только облегчать симптомы, но и повышать качество жизни, улучшать индивидуальное функционирование, снижать частоту посещений клиники, повышать продуктивность и в итоге уменьшать нагрузку на здравоохранение и общество в целом.

Аллергический ответ представляет собой цепь сложных реакций, включающих в себя дегрануляцию тучных клеток, активацию Т-лимфоцитов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, накопление в тканях эозинофилов, базофилов, а также синтез и высвобождение биогенных аминов (гистамин, серотонин), лейкотриенов, простагландинов, кининов, хемотаксических факторов, катионных белков и др. [5, 6]. В механизме всех аллергических реакций принимает участие гистамин – основной медиатор, ответственный за развитие гиперчувствительности немедленного типа, характерного для большинства аллергических заболеваний. Ключевую роль в развитии риноконъюнктивита и крапивницы играют медиаторы тучных клеток. Их участие наряду с другими клетками определяет раннюю, а затем и позднюю фазу аллергической реакции [6]. Тучные клетки высвобождают гистамин во время ранней фазы аллергической реакции, а базофилы – во время поздней фазы, примерно через 6–8 часов [7–10]. Проявление классических аллергических симптомов (высыпания на коже, зуд, ринорея, бронхоспазм, расширение сосудов) связано с физиологическими эффектами гистамина, опосредованными через H_1 -рецепторы. Чаще при аллергических заболеваниях назначают антигистаминные препараты.

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты (АГП) являются препаратами первой линии терапии аллергических заболеваний и применяются уже более полувека. В настоящее время антагонисты гистаминовых рецепторов представляют собой гетерогенную группу препаратов, различающихся структурой, фармакокинетикой и фармакодинамикой [11, 12]. Часто выбор этих препаратов осуществляется эмпирически самим пациентом, однако есть множество нюансов, определяющих, насколько эффективен будет тот или иной препарат для конкретного пациента. Сказанное означает, что к выбору таких средств следует подходить ответственно.

Вариативность ответа на АГП обычно связана с активностью ферментов метаболизма в печени у пациента. Это необходимо учитывать, особенно в случае полипрагмазии (пять и более назначенных препаратов одновременно). Поэтому одним из реальных путей снижения риска неадекватной реакции организма на АГП является выбор препарата, который не метаболизируется в печени. Важно также понимать, что, выбирая АГП, необходимо оценивать

скорость наступления эффекта, возможность длительного применения, соотношение эффективности и безопасности, возможность применения при сопутствующей патологии в комбинации с другими препаратами у конкретного пациента [13, 14]. Согласно классификации, принятой Европейской академией аллергологов и клинических иммунологов, все АГП подразделяются на два поколения в зависимости от их влияния на центральную нервную систему (ЦНС) [15].

H_1 -антагонисты первого поколения проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и могут как стимулировать, так и подавлять работу ЦНС. Чаще у большинства (40–80%) пациентов наблюдается седативный эффект на фоне приема АГП первого поколения. Эти препараты также влияют на когнитивные функции (точность выполнения текущей работы, способность к управлению автомобилем, обучению и др.). При передозировке АГП первого поколения обычно отмечается центральное возбуждение, возможны судороги. При использовании АГП первого поколения помимо седативного эффекта и влияния на когнитивные функции наблюдаются быстрое развитие тахифилаксии (необходимо менять препарат каждые 7–10 дней). Но наиболее существенные недостатки АГП первого поколения состоят в том, что кроме гистаминовых H_1 -рецепторов они блокируют рецепторы ацетилхолина, адреналина, серотонина, дофамина и ионные каналы, вызывая множество побочных эффектов: тахикардию, сухость слизистых оболочек, повышение вязкости мокроты. Эти препараты могут способствовать повышению внутриглазного давления, нарушать мочеиспускание, вызывать боль в желудке, запор, тошноту, рвоту, увеличивать массу тела [16]. Учитывая, что у детей при передозировке АГП первого поколения могут возникать возбуждение и судороги, специалисты во многих странах призывают отказаться от использования этой группы препаратов в педиатрической практике или применять их под строгим контролем. К тому же седативный эффект может снижать способность к обучению и успеваемость в школе [17].

Антигистаминные препараты второго поколения

Появление неседативных H_1 -антагонистов второго поколения, в большинстве своем производных классических АГП, существенно изменило фармакотерапевтические подходы к лечению аллергических заболеваний [18, 19]. АГП второго поколения способны селективно блокировать H_1 -рецепторы, быстро оказывать клинический эффект с длительным действием (на протяжении 24 часов), как правило, не вызывают привыкания (нет тахифилаксии). Они практически не проникают через ГЭБ, не оказывают седативного действия, поэтому их рекомендуют принимать водителям, людям, работа которых требует концентрации внимания, а также школьникам и студентам. Мы используем термин «практически», поскольку в очень редких случаях при использова-



нии АГП второго поколения может наблюдаться седативный эффект. Но это скорее исключение из правила, возникновение подобного эффекта зависит от индивидуальных особенностей пациента. В силу более высокого профиля безопасности АГП второго поколения предпочтительны для пожилых пациентов (старше 65 лет). Отличительной особенностью данных препаратов является то, что они действуют на H_1 -антагонисты, оказывают выраженное угнетающее действие на развитие воспалительной реакции, подавляя отек и гиперемию, не связываясь с другими типами гистаминовых рецепторов [15, 19].

Все АГП второго поколения разделяют на две большие группы в зависимости от необходимости метаболической активации в печени. Необходимость метаболической активации в печени сопряжена с рядом проблем, главными из которых являются опасность лекарственного взаимодействия и позднее наступление максимального терапевтического эффекта препарата. Одновременное применение двух и более препаратов, которые метаболизируются в печени, способно привести к изменению концентрации каждого из препаратов. В случае параллельного применения индуктора ферментов лекарственного метаболизма (барбитураты, этанол, трава зверобоя и проч.) скорость метаболизма антигистамина увеличивается, концентрация снижается и эффект не достигается или слабо выражен. При одновременном использовании ингибиторов ферментов печени (противогрибковые препараты, грейпфрутовый сок и др.) скорость метаболизма АГП замедляется, что вызывает повышение концентрации «пролекарства» в крови и увеличение частоты и выраженности побочных эффектов. Самым удачным вариантом АГП являются препараты, не метаболизируемые в печени, эффективность которых не зависит от сопутствующей терапии, а максимальная концентрация достигается в кратчайшие сроки, что обеспечивает быстрое начало действия.

Появление неседативных H_1 -антагонистов второго поколения, в большинстве своем производных классических АГП, существенно изменило фармакотерапевтические подходы к лечению аллергических заболеваний [15]. Их структурные и фармакокинетические характеристики способствуют снижению вероятности побочных эффектов, а следовательно, обуславливают лучшую переносимость больными [15, 17–19]. Препаратами, не обладающими метаболической активацией в печени, являются дисметаболиты уже известных АГП (дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин).

Биластин

Биластин (Никсар®) – новый селективный H_1 -антигистаминный препарат, принадлежащий к производным пиперидина. Он имеет некоторые отличия от других представителей АГП второго поколения. Биластин служит субстратом для Р-гликопротеина, что предотвращает его проникно-

вание через ГЭБ и соответственно минимизирует воздействие на ЦНС.

В ходе исследований биластина *in vitro* подтверждена высокая аффинность к H_1 -рецепторам при минимальном влиянии на рецепторы других медиаторов и аминов. Биластин подавляет связывание 3Н-пириламины с H_1 -рецепторами мозжечка морских свинок с аффинностью, примерно в три раза превышающей таковую цетиризина и в четыре раза – фексофенадина [18].

Аналогичные результаты были получены на линии клеточек почки эмбриона человека.

В других исследованиях *in vitro* биластин не проявлял значимой антагонистической активности в отношении широкого спектра других рецепторов: гистаминовых H_2 , H_3 , H_4 , серотониновых, брадикининовых, рецепторов лейкотриена D4, альфа-1- и бета-2-адренорецепторов, мускариновых рецепторов M_1 – M_5 , а также вольтажзависимых кальциевых каналов N-типа.

В исследованиях *in vitro* также показано, что биластин ингибирует спонтанное и гистамининдуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов интерлейкина 4 и фактора некроза опухоли [20, 21].

При токсикологическом изучении биластина на протяжении почти двух лет было установлено, что препарат в дозе 2 г/кг/сут по влиянию на выживаемость сопоставим с плацебо и не обладает канцерогенным потенциалом [20].

Кроме того, биластин не оказывает значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на различные изоферменты СYP, что и объясняет отсутствие у него кардиотоксичности.

Минимальный метаболизм биластина посредством СYP подтвержден *in vivo* и у здоровых добровольцев. В частности, установлено, что после приема однократной дозы 20 мг она выводится полностью в неизменном виде (67% со стулом и 33% с мочой) [22]. В исследовании фармакокинетики биластина у больных почечной недостаточностью было показано, что почечный и плазменный клиренс препарата после приема одной дозы 20 мг напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации. Однако даже у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью концентрация биластина в плазме через 24 часа после приема составляет менее 5% от C_{max} . Это указывает на то, что аккумуляция биластина у данной категории больных маловероятна, а значит, в коррекции дозы нет необходимости [23, 24].

Проведенные клинические исследования позволили зарегистрировать биластин для терапии персистирующего и интермиттирующего аллергического ринита, острой и хронической крапивницы.

Биластин в лечении аллергического ринита

Аллергический ринит (АР) – самое распространенное аллергические заболевание. Независимо от тяжести его проявлений это первичное хроническое воспалительное заболевание, в основе которого лежит каскад патологических процессов, вызванных попада-



нием на слизистую оболочку причинных аллергенов. В основе АР лежит IgE-обусловленная реакция слизистой оболочки полости носа, возникающая после контакта с аллергеном и проявляющаяся ринореей, заложенностью носа, приступами чихания, жжением в полости носа, слезотечением. Актуальность данной проблемы связана еще и с тем, что АР может провоцировать развитие других заболеваний дыхательных путей и уха. АР часто сопровождается симптомами конъюнктивита: зудом глаз, слезотечением, ощущением песка в глазах [7, 27].

По периодичности появления симптомов АР разделяют на интермиттирующий и персистирующий, по тяжести признаков – на легкий и умеренно тяжелый. Ранее заболевание классифицировали как профессиональный, сезонный и круглогодичный АР, однако подобное разделение в настоящее время считается неточным, поскольку данные категории не являются взаимоисключающими. В 2008 г. руководство ARIA (Аллергический ринит и его влияние на астму) рекомендовало заменить термины «сезонный» и «круглогодичный» ринит на «интермиттирующий аллергический» и «персистирующий аллергический» ринит соответственно [27]. При этом термины «интермиттирующий» и «персистирующий» не являются точными синонимами терминов «сезонный» и «круглогодичный». В силу явно выраженной сезонности цветения всех растений, продуцирующих аэроаллергены в нашей стране, национальные клинические рекомендации по лечению АР считают деление на сезонную и круглогодичную формы более удобным для документации и соответствующим международным классификациям болезней.

Фармакотерапия АР включает АГП, глюкокортикостероиды (ГКС), стабилизаторы мембран тучных клеток, сосудосуживающие препараты. В определенных ситуациях могут использоваться М-холиноблокаторы и антилейкотриеновые препараты.

Препаратами первого выбора у пациентов с симптомами сезонного и круглогодичного АР, как интермиттирующего, так и персистирующего течения, считаются АГП второго поколения, характеризующиеся высоким сродством к H_1 -рецепторам.

Никсар® (биластин) – оригинальный неседативный АГП второго поколения, сравнительно недавно появившийся на фармацевтическом рынке, обладает высоким сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и пролонгированный эффект. Никсар® продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин, у пациентов с сезонным АР. Он также показал значительную эффективность (сходную с таковой цетиризина) и безопасность при долгосрочной терапии круглогодичного АР [28–30].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Европе, Аргентине и Южной Африке, сравнивали эффективность биластина, цетиризина и плацебо

в течение четырех недель у 651 пациента с круглогодичным АР. В открытой фазе дополнительного лечения 513 пациентов получали биластин в дозе 20 мг в течение 12 месяцев, что является самым длительным исследованием АГП на текущий момент. Статистически значимых отличий между группами с 1-го по 28-й день исследования не выявлено. Несмотря на это, наблюдался регионзависимый эффект: первичная эффективность была значительно выше для АГП по сравнению с плацебо в Европе и Аргентине ($p = 0,039$). И наоборот, в Южной Африке не отмечалось значимых отличий: пациенты показали достаточно высокий уровень ответа на плацебо. Длительная фаза последующего лечения в данном исследовании также показала, что биластин безопасен и хорошо переносится при длительном применении [28].

Биластин в лечении крапивницы

Другой, достаточно часто встречающейся патологией является крапивница, симптомы которой включают возникновение волдырей, ангиоотека (примерно у половины больных) или их сочетание. До шести месяцев крапивница считается острой. При длительности заболевания более шести месяцев или в случае рецидивов крапивница признается хронической. Симптомы крапивницы могут нарастать в течение месяцев или лет.

Наиболее частыми причинами острой крапивницы являются вирусные инфекции (в частности, инфекции верхних дыхательных путей), пищевая аллергия и реакции на лекарственные препараты. Крапивницу и ангиоотек могут вызывать и физические воздействия, системная патология, длительные инфекции. У пациентов с хронической крапивницей заболевание часто является идиопатическим (55–80% случаев; описывается как хроническая спонтанная крапивница). Остальные случаи определяются как хроническая индуцибельная крапивница, которая вызывается различными стимулами (холодом, теплом, солнечным светом, давлением и др.).

Распространенность хронической спонтанной крапивницы составляет 0,5–1,0%. Пик заболеваемости приходится на возраст 20–40 лет, обычно продолжительность составляет 1–5 лет. Как и АР, хроническая крапивница значительно снижает качество жизни, в том числе сон, общий уровень активности, подвижность и социальное функционирование. Из-за выраженного эмоционального дистресса у пациентов с хронической спонтанной крапивницей часто возникают тревога и депрессия [31]. Многим пациентам с крапивницей назначают повторные курсы пероральных ГКС, связанные с выраженными побочными эффектами.

В четырехнедельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность биластина и левоцетиризина у 525 пациентов с хронической



идиопатической крапивницей. Биластин и левоцетиризин были одинаково эффективны и значительно превосходили плацебо ($p < 0,001$) в отношении снижения средней оценки TSS (тяжесть зуда, количество и максимальный размер волдырей) на протяжении двух и четырех недель. Кроме того, по сравнению с плацебо биластин и левоцетиризин достоверно улучшали качество жизни, оцениваемое по дерматологическому индексу DLQI. Установлено, что биластин более эффективен, чем цетиризин, в ограничении раннего аллергического ответа [32].

Заключение

Препарат биластин (торговое название – Никсар®) широко применяется в лечении основных аллергических заболеваний. Он обладает высоким сродством к H₁-гистаминовым рецепторам, оказывает быстрый и пролонгированный эффект. Биластин не взаимодействует с системой цитохрома P450 и не претерпевает значительного метаболизма в организме человека, что обуславливает очень низкий потенциал лекарственных взаимодействий, а также не требует коррекции дозы при почечной и печеночно-клеточной недостаточности [20, 28].

Биластин характеризуется минимальной способностью вызывать побочные эффекты, связанные

с ЦНС [20, 23]. В сравнении с другими современными АГП биластин (Никсар®) продемонстрировал такую же эффективность, как цетиризин и дезлоратадин, у пациентов с сезонным АР. Он показал значительную эффективность (сходную с таковой для цетиризина) и безопасность при долгосрочной терапии круглогодичного АР [28, 29]. Эффективность биластина сопоставима с таковой левоцетиризина у пациентов с хронической идиопатической крапивницей. С учетом уникальной безопасности биластина возможно его длительное применение [32].

Биластин обладает менее выраженным седативным потенциалом по сравнению с другими АГП второго поколения, лишен кардиотоксического эффекта [26].

Таким образом, данный лекарственный препарат занимает одну из лидирующих позиций среди всех H₁-АГП второго поколения в терапии крапивницы и АР, включая аллергический риноконъюнктивит [33]. Основание – доказанная эффективность и безопасность препарата Никсар® (биластин) в дозе 20 мг/сут, его низкий потенциал нарушения функций ЦНС даже при одновременном назначении с алкоголем и низкий потенциал лекарственных взаимодействий, отсутствие необходимости в коррекции дозы при нарушении функций почек и печени. ☺

Литература

1. Global atlas of allergy. Ed. A. Cezmi. Akdis, Loana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014; 338.
2. Igea J.M. The history of the idea of allergy. *Allergy*. 2013; 68 (8): 966–973.
3. Митин Ю.А. Лабораторная диагностика аллергических заболеваний. Методические рекомендации. СПб., 2017.
4. Metcalfe D.D., Pawankar R., Ackerman S.J., et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ. J.* 2016; 9 (1): 7.
5. Schneider E., Rolli-Derkinderen M., Arock M., Dy M. Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol.* 2002; 23 (5): 255–263.
6. Thurmond R.L., Gelfand E.W., Dunford P.J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008; 7 (1): 41–53.
7. Горячкина Л.А., Кашкин Е.П., Терехова Е.П. и др. Клиническая аллергология и иммунология. Руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и Е.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009.
8. Akdis C.A., Jutel M., Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem. Immunol. Allergy*. 2008; 94: 67–82.
9. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol. Rev.* 2018; 282 (1): 121–150.
10. Gervais F.G., Cruz R.P., Chateaufneuf A., et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (6): 982–988.
11. Church M.K., Church D.S. Pharmacology of antihistamines. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58 (3): 219–224.
12. Соболенко Т.М. Применение H₁-антигистаминных средств в клинической практике: проблемы и решения. *Медицинские новости*. 2016; (3): 4–9.
13. Kawachi H., Yanai K., Wang D.Y., et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (1): 213.
14. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А. и др. Аллергический ринит. Клинические рекомендации Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов, Союза педиатров России, 2019 // raaci.ru/dat/pdf/allergic_rhinitis-project.pdf.
15. Крева Е.Н. Выбор антигистаминного препарата: взгляд фармаколога. *РМЖ*. 2016; 3: 811–816.
16. Гущин И.С. Перспективы совершенствования противоаллергического действия H₁-антигистаминных препаратов. *Лечащий врач*. 2009; 5.



17. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Антигистаминные препараты в контроле atopических заболеваний у детей. РМЖ. 2012; 20 (2): 56–57.
18. Gillard M., Christophe B., Wels B., et al. Second generation H1 antagonists potency versus selectivity. Annual Meeting of The European Histamine Research Society, 2002, 22 may, Eger, Hungary.
19. Golightly L.K., Greos L.S. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. Drugs. 2005; 65: 341–384.
20. Lucero M.L., Gonzalo A., Mumford R., et al. An overview of bilastine metabolism during preclinical investigations. Drug Chem. Toxicol. 2012; 35 (Suppl. 1): 18–24.
21. Corcostegui R., Labeaga L., Innerarity A., et al. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. Drugs RD. 2005; 6: 371–384.
22. Corcostegui R., Labeaga L., Innerarity A., et al. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. Drugs RD. 2006; 7: 219–231.
23. Yanai K., Yoshikawa T., Yanai A., et al. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. Pharmacol. Ther. 2017; 178: 148–156.
24. Sadaba B., Gomez-Guiu A., Azanza J.R., et al. Oral availability of bilastine. Clin. Drug Invest. 2013; 33: 375–381.
25. Ridolo E., Montagni M., Bonzano L., et al. Bilastine: new insight into antihistamine treatment. Clin. Mol. Allergy. 2015; 13 (1): 1.
26. Graff C., Struijk J.J., Kanters J.K., et al. Effects of bilastine on T-wave morphology and the QTc interval: a randomized, double-blind, placebo-controlled, thorough QTc study. Clin. Drug Invest. 2012; 32: 339–351.
27. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63: 8–160.
28. Sastre J., Mullol J., Valero A. Bilastine Study Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. Curr. Med. Res. Opin. 2012; 28: 121–130.
29. Bachert C., Kuna P., Sanquer F., et al. The Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009; 64: 158–165.
30. Prepageran N., Wangde Y., Nair G., Maurer M. The status quo and unmet needs in the management of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: a Malaysian perspective. Asia Pac. Allergy. 2014; 4: 142–148.
31. Zuberbier T.A. Summary of the New International EAACI/GA (2)LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria. World Allergy Organ. J. 2012; 5 (Suppl 1): S1–S5.
32. Zuberbier T., Oanta A., Bogacka E. Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010; 65: 516–528.
33. Church M.K. Safety and efficacy of bilastine: a new H1-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. Exp. Opin. Drug Saf. 2011; 10 (5): 779–793.

Efficacy and Safety of Antihistamines: Bilastin Is in Focus

N.P. Knyazhetskaya, PhD¹, E.V. Safoshkina¹, A.Kh. Anaev, PhD, Prof.¹, A.A. Kameleva, PhD², M.A. Makarova, PhD¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² D.D. Pletnev City Clinical Hospital, Moscow

Contact person: Nadezhda P. Knyazhetskaya, kniajeskaia@mail.ru

Taking into account the central role of histamine in the development of an allergic response in many allergic diseases, including allergic rhinitis (AR) and urticaria, antihistamines (AGP) are used. The history of the clinical use of these drugs has been more than 70 years; during this period, the pharmacological characteristics of the drugs have undergone significant improvement. In the 80s of the last 20th century AGPS of the second generation were synthesized and actively introduced into clinical practice. These drugs, due to the absence or minimal occurrence of a sedative effect, made it possible to significantly improve antihistamine therapy, since they had high selectivity for H1 receptors and did not show anticholinergic activity. However, due to differences in specificity to the transport proteins of the blood-brain barrier, in particular P-glycoprotein, some AGPS of the second generation can penetrate the central nervous system to a greater extent. A fundamentally new AGP is bilastine, a derivative of benzimidazole piperidine, with high selectivity for H1 receptors. Unlike other AGPS, bilastin is a unique chemical compound that is structurally unrelated to earlier AGPS. Preclinical and clinical studies have been conducted to prove the efficacy and safety of bilastin in the treatment of allergic diseases. Thus, the effectiveness and safety, low risk of side effects from the central nervous system, even when taken together with alcohol, the absence of significant drug interactions, allow us to consider bilastin as the drug of choice in the treatment of year-round and seasonal rhinitis, acute and chronic urticaria.

Key words: allergic diseases, antihistamines, allergic rhinitis, urticaria, bilastin

Значимость усталости у пациентов, перенесших COVID-19

П.Е. Колесников, А.А. Визель, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, Lordara@inbox.ru

Для цитирования: Колесников П.Е., Визель А.А. Значимость усталости у пациентов, перенесших COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 40–46

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-40-46

Усталость – одно из ключевых проявлений постковидного синдрома. COVID-19 вызвал пандемию, охватившую земной шар и унесшую миллионы жизней. Однако после острой стадии инфекции многие пациенты не могут вернуть привычное состояние здоровья. Этот феномен получил название долгого COVID, или постковидного синдрома. В структуре данного синдрома усталость играет ведущую роль. Представлены результаты исследований эпидемиологии данного состояния, проанализированы потенциальные факторы риска, основные предполагаемые концепции патогенеза, а также методы профилактики и лечения усталости у пациентов, перенесших COVID-19. В частности, рассмотрена роль вакцинации в предотвращении и лечении долгого COVID-19.

Ключевые слова: постковидный синдром, долгий COVID, усталость, COVID-19

Введение

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), зарегистрировано свыше 480 млн подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции [1]. Однако у перенесших острую стадию заболевания не всегда наступает выздоровление. Некоторые симптомы могут продолжаться несколько месяцев. В литературе подобное состояние называют долгим COVID-19, или постковидным синдромом. Подобный феномен выявляют у 10–15% выживших [1]. Один из симптомов долгого COVID-19 – усталость [2]. До настоящего момента не сформулировано единого определения этого симптомокомплекса.

Согласно определению ВОЗ, долгий COVID-19 встречается у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, обычно через три месяца после начала инфекции, сопровождается симптомами, которые продолжают не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3].

Многие исследователи предлагают более детализированную картину последствий COVID-19. Так, эксперты Национального института повышения качества охраны здоровья (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) разделяют состояние после коронавирусной инфекции на post-acute COVID-19 syndrome, если оно длится от четырех до 12 недель, и post-COVID-19 syndrome, если симптомы сохраняются свыше 12 недель [2]. Нам не удалось найти в литературе однозначного обоснования для выделения именно таких временных интервалов. Вероятно, подобное деление основано на мнении экспертов NICE.

С учетом гетерогенности изменений в организме на разных сроках после перенесенной инфекции COVID-19 были предложены более подробные классификации. Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции подразделяют:

- ✓ на симптомы, потенциально связанные с инфекцией, продолжительностью до пяти недель;
- ✓ острый постковидный синдром продолжительностью 5–12 недель;

- ✓ долгий постковидный синдром – 12–24 недели;
- ✓ персистирующий постковидный синдром, если симптомы сохраняются свыше 24 недель [2].

По мнению авторов, первая фаза (переходная) необходима, чтобы отделить последствия, связанные с фактом госпитализации и лечения (длительный постельный режим, баротравма после искусственной вентиляции легких и др.), от последствий непосредственно инфицирования SARS-CoV-2. Долгий и персистирующий постковидные синдромы выделены для разделения пациентов с длительными, но постепенно уменьшающимися симптомами и пациентов с затяжным рефрактерным течением заболевания и меньшей вероятностью самостоятельного разрешения симптомов.

Эпидемиология

По многочисленным данным, усталость – наиболее частый симптом в структуре постковидного синдрома, напрямую не связанный с тяжестью острого COVID-19. В исследовании L. Huang и соавт. участвовало 1276 пациентов (681 (53%) мужчина, 595 (47%) женщин), перенесших госпитализацию по поводу инфекции COVID-19, медиана возраста составила 59 лет (межквартильный интервал – 49,0–67,0). Усталость и мышечная слабость были наиболее частыми симптомами и встречались у 52% больных на шестом месяце наблюдения и 20% – на 12-м месяце. Авторы пришли к выводу, что в течение года после острой инфекции у большинства выживших после COVID-19 со временем происходило достаточное физическое и функциональное восстановление, что позволяло им вернуться к работе и привычной жизни, однако их состояние здоровья было хуже, чем у пациентов контрольной группы [4].

Под наблюдением K. Stavem и соавт. находились 458 пациентов, получавших лечение амбулаторно (средний возраст – $49,5 \pm 15,3$ года, 56% женщин). Оценка проводилась в среднем на 117,5 день от начала симптомов (от 25-го до 75-го перцентиля – 105–135, диапазон – 41–200). Усталость, которую оценивали с помощью опросника CFQ-11, была выявлена у 212 (46%) пациентов. По мнению авторов, высокая распространенность усталости даже после легких случаев COVID-19 может иметь важное значение как для отдельных лиц, так и общества в целом. Лица, которые в большей степени подвержены риску постоянной усталости или других симптомов долгого COVID-19, могут нуждаться в индивидуальной программе наблюдения [5].

Метаанализ 63 исследований (общее число участников – 257 348) показал, что усталость – один из наиболее распространенных симптомов после перенесенной инфекции COVID-19. С третьего по шестой месяц наблюдения этот симптом был выявлен в 32% случаев, с шестого по девятый месяц – в 36%, с девятого по 12-й месяц – в 37%, после года наблюдения – в 41% случаев. Из вы-

бранных исследований шесть включали контрольные группы: распространенность усталости в период от шести до девяти месяцев была выше у пациентов, перенесших COVID-19. Авторы указали, что в исследованиях, включенных в анализ, отсутствовала единая терминология симптомов, что могло приводить к группировке множества симптомов под общими терминами. Кроме того, исследования обладали высокой степенью гетерогенности, что ограничивало возможности статистического анализа [6].

Факторы риска

В литературе встречаются противоречивые данные о факторах, предрасполагающих к развитию долгого COVID-19. Так, при анализе 204 случаев установлено, что пациенты с длительным течением COVID-19 значительно старше ($68,79 \pm 12,08$ против $63,77 \pm 13,71$ года; $p < 0,001$) и, как правило, женщины (120 против 241; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами без постковидного синдрома. Кроме того, они чаще страдали артериальной гипертензией (83% против 75%; $p = 0,031$) и диабетом (40% против 31%; $p = 0,024$) [6].

В уже упомянутом исследовании L. Huang и соавт. у женщин риск развития усталости был выше (отношение шансов (ОШ) 1,43; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,96). Терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) в острой фазе инфекции была связана с повышенным риском развития усталости или мышечной слабости (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,05–2,16), тогда как внутривенное введение иммуноглобулинов в острой фазе снижало риск усталости или мышечной слабости (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,43–0,98) [4].

По данным K. Stavem и соавт., ожирение, женский пол и выраженность симптомов в острой фазе COVID-19 связаны с длительным сохранением усталости у пациентов, получающих амбулаторное лечение [5].

Напротив, в систематическом обзоре (1978 исследований) не выявлено взаимосвязи между возрастом и вероятностью развития долгого COVID-19 (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,73–1,03; $p = 0,17$). Подтверждена роль пола в возникновении постковидного синдрома: у женщин он регистрируется чаще, чем у мужчин (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,17–1,86; $p = 0,01$). Наличие в анамнезе заболеваний легких, ожирения или пересадки органов также является фактором риска развития долгого COVID-19. Однако авторы указывают на ограничения работы – отсутствие общепринятого определения постковидного синдрома и вероятность взаимосвязи ряда симптомов с простым фактом госпитализации, но не с инфицированием COVID-19 [8].

В ретроспективном исследовании данных электронных медицинских карт 236 379 пациентов (средний возраст – 46,3 года, 55,6% женщин), перенесших COVID-19, усталость в период от одного до 180 дней выявлена у 12,82%. Показано, что более высокому риску подвержены женщины, молодые пациенты

и пациенты с тяжелым течением инфекции. Дизайн исследования (ретроспективный анализ электронных медицинских карт) позволил сравнить симптомы пациентов, перенесших COVID-19, с симптомами пациентов, переболевших гриппом. Абсолютное увеличение риска любого симптома постковидного синдрома по сравнению с симптомами после перенесенного гриппа составило 16,60% (95% ДИ 15,84–17,33). Однако не исключено, что после COVID-19 пациенты с большей вероятностью сообщают о симптомах (а медицинские работники с большей вероятностью ставят диагнозы) по сравнению с пациентами, переболевшими грипп [9].

Патогенез

В настоящее время изучается множество механизмов, потенциально приводящих к развитию постковидного синдрома.

Иммунные нарушения

J. Klein и соавт. изучали особенности иммунитета после коронавирусной инфекции. Участники исследования были разделены на две группы – основную (долгий COVID-19) и контрольную (выздоровевшие без постковидного синдрома). Группы были сопоставимы по среднему возрасту, соотношению полов и доле госпитализированных пациентов. Все пациенты основной группы статистически не отличались по сроку наблюдения и перенесли острую фазу COVID-19 приблизительно в одно время (7–17 недель 2020 г.), что позволяет судить о схожести штаммов, вызвавших заболевание. Анализ симптомов показал, что усталость встречалась у 87% пациентов группы с долгим COVID-19. Анализ клеток периферической крови выявил значительную разницу в популяциях циркулирующих иммунных клеток. Уровни неклассических моноцитов (участвующих в противовоспалительной активности, сосудистом гомеостазе), В-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ) 4/ИЛ-6, CD4-Т-клеток, были значительно выше среди участников с долгим COVID-19. Напротив, уровень кортизола был приблизительно на 50% ниже, чем у пациентов без постковидного синдрома. Таким образом, зафиксированы значительные биологические различия между участниками с длительным COVID-19 и пациентами контрольной группы [10].

В другом исследовании (n = 146, 60% мужчин, 40% женщин, медиана возраста – 64 года) у 76 (73%) пациентов спустя шесть месяцев после острой фазы COVID-19 выявлены симптомы (чаще усталость – 54,8% случаев), обусловленные более слабой начальной воспалительной реакцией (оценивалась на основании уровня С-реактивного белка (СРБ) и ферритина в острой фазе) и замедленным формированием меньшего количества нейтрализующих антител. Нейтрализующие антитела имеют решающее значение для контроля вирусных инфекций, менее

интенсивный иммунный ответ может привести к неполному контролю репликации вируса и в конечном итоге к более выраженным длительным симптомам [11].

Воспалительная реакция

Восьмимесячное сравнительное исследование с участием 31 пациента с долгим COVID-19 (наличие усталости/одышки/боли в груди через четыре месяца после инфицирования) и 31 здорового донора, сдавших образцы до декабря 2019 г., выявило повышенный уровень активности врожденных иммунных клеток, отсутствие наивных Т- и В-клеток и повышенную продукцию интерферона (ИФН) β и ИФН- $\lambda 1$. Комбинация медиаторов воспаления ИФН- β , РТХ3, ИФН- γ , ИФН- $\lambda 2/3$ и ИЛ-6 ассоциировалась с долгим COVID-19 с точностью 78,5–81,6% [12].

В Италии проведен анализ воспалительного ответа у пациентов с долгим COVID-19 (121 пациент, средний возраст – 45,7 года, усталость зафиксирована у 54,4% женщин и 42,8% мужчин). Оценивались уровни СРБ в сыворотке, ферритина, лактатдегидрогеназы, фибриногена, D-димера, количество нейтрофилов и лимфоцитов и их соотношение (NLR). Вялотекущее воспаление (определяемое как СРБ более 0,3, но менее 1,0 мг/дл, повышение фибриногена и соотношения NLR) было связано с развившимся долгим COVID-19. По мнению авторов работы, патофизиологической связью между нейтрофилами и усталостью может быть продукция активных форм кислорода активированными нейтрофилами, вызывающая окислительное повреждение тканей [13].

Нейровоспаление

Нейровоспаление в структуре постковидного синдрома рассматривают как отдельный вариант патогенеза синдрома усталости. Нейровоспаление характерно для широкого спектра неврологических расстройств и может влиять на ГАМКергическую передачу при неврологических расстройствах. В небольшом исследовании с участием 12 пациентов, перенесших COVID-19 и отмечавших усталость (задокументирована по шкале Fatigue Rating Scale) спустя 13 недель, наблюдалось нарушение в работе интракортикальных ГАМКергических цепей, связанных с первичной моторной корой (M1). По мнению авторов, нейровоспаление обусловлено активацией микроглии и астроцитарных клеток. ГАМК служит основным тормозным нейротрансмиттером в нервной системе человека и играет фундаментальную роль почти во всех процессах кодирования и обработки информации в головном мозге [14].

Эндотелиальная дисфункция

Выраженный воспалительный ответ, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, способен вызывать дисфункцию эндотелия [15]. Например, цитокины,

такие как фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-1 β , оказывают провоспалительное влияние на эндотелий, могут быть задействованы в сосудистой дисфункции COVID-19 и приводить к коагулопатии.

В российском исследовании с участием 31 пациента, перенесшего легкую форму COVID-19, обнаружены свидетельства прямого повреждающего действия на эндотелий сосуда: при электронной микроскопии на мембране эндотелиальных клеток наблюдались множественные отверстия с сопоставимым диаметром нуклеокапсида SARS-CoV-2. Повреждение увеличивало проницаемость клеток, что приводило к отеку тканей, воспалению, активации тромбоцитов и усилению тромбоза [16].

Аутовоспаление

В некоторых исследованиях (309 пациентов, 52% из них отмечали усталость) имели место повышенные уровни аутоантител при долгом COVID-19, включая аутоантитела к АПФ2 (рецептор для проникновения SARS-CoV-2), β 2-адренорецепторам, мускариновым рецепторам, рецепторам ангиотензина II. У ряда пациентов с COVID-19 выявлены высокие уровни других аутоантител, в том числе к тканям (соединительная ткань, компоненты внеклеточного матрикса, сосудистый эндотелий, факторы свертывания крови и тромбоциты), системам органов (включая легкие, центральную нервную систему, кожу и желудочно-кишечный тракт), иммуномодулирующим белкам (цитокины, хемокины, компоненты комплемента) [17].

Персистенция вируса

В нескольких исследованиях указывалось на возможную персистенцию вируса как на причину длительных симптомов COVID-19. Вирусные белки и/или РНК обнаружены в легочной ткани [18], плазме, стуле и моче [19].

В другом исследовании циркулирующий шиповидный антиген SARS-CoV-2 выявлен у 60% из 37 пациентов с длительным течением COVID-19 в течение 12 месяцев после постановки диагноза по сравнению с 0% из 26 человек, инфицированных SARS-CoV-2, но не имевших длительных симптомов [20].

Иммунофлуоресцентный и ПЦР-анализы биоптатов кишечника, полученных от бессимптомных лиц через четыре месяца после инфицирования COVID-19, показали персистенцию нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 и иммунореактивность в тонкой кишке у семи из 14 пациентов [21].

Возможен и другой механизм, связанный с реактивацией вирусов. Реактивация вирусов, включая EBV и HHV-6, обнаруженная у 294 пациентов с длительным течением COVID-19, приводит к повреждению митохондрий. Реактивация EBV связана с утомляемостью и нейрокогнитивной дисфункцией у пациентов с постковидным синдромом [22].

Лечение и профилактика

Вакцинация

Проведены исследования взаимосвязи между вакцинацией и наличием симптомов долгого COVID-19. Защитную роль вакцинации оценивали в ряде исследований. Так, согласно ретроспективному анализу медицинской документации 240 648 пациентов, вакцинированные лица в 7–10 раз реже сообщали о симптомах долгого COVID-19. Кроме того, невакцинированные пациенты, получившие первую прививку от COVID-19 в течение четырех недель после заражения SARS-CoV-2, в 4–6 раз реже указывали на длительные симптомы COVID-19 [23].

В исследовании пользователей приложения COVID Symptom Study, проведенном методом «случай – контроль», участвовало 2370 непривитых и 2370 привитых пациентов. Показано, что у полностью вакцинированных пациентов всех возрастных групп вероятность появления симптомов, продолжающихся не менее 28 дней, примерно в два раза ниже, чем у непривитых участников (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82; $p = 0,0060$) [24].

Ретроспективный анализ электронных медицинских карт 10 024 вакцинированных лиц и 9479 пациентов контрольной группы не выявил связи между вакцинацией и сохранением симптомов на протяжении шести месяцев [25].

Проводятся работы по оценке влияния вакцинации после перенесенной инфекции на течение постковидного синдрома. Среди 1596 пациентов с симптомами COVID-19 (усталость, трудности с концентрацией внимания/потеря памяти, потеря/изменение обоняния, потеря/изменение вкуса, одышка и головная боль) 825 не были вакцинированы, 424 вакцинированы неполной дозой, 347 полностью вакцинированы. У частично или полностью вакцинированных участников исследования наблюдалось снижение распространенности шести основных симптомов после COVID-19 (скорректированное ОШ 0,72), а также распространенности любого симптома в отдельности (скорректированное ОШ 0,60) [26].

Недавно были опубликованы результаты онлайн-опроса, в ходе которого пациентам с длительным течением COVID-19 предлагали заполнить веб-анкету. В ней указывались диапазон и тяжесть продолжительных симптомов COVID-19, а также вакцина, которую они получили. Из 812 респондентов 698 были частично вакцинированы, 114 полностью вакцинированы. Из общего числа участников 57% сообщили об улучшении симптомов, 25% – об отсутствии изменений, 19% – об ухудшении симптомов [27].

Между тем в другом исследовании, включавшем 453 участника, из которых 324 были вакцинированы, а 129 – нет, не отмечалось значимой связи между симптомами спустя шесть месяцев после заболевания и вакцинальным статусом [28].

Противовоспалительная терапия

Дексаметазон широко используется для лечения воспаления у пациентов с острым COVID-19. В сравнительном исследовании участвовали 87 госпитализированных пациентов. 39 из них получали дексаметазон, 48 не получали. Пациенты с COVID-19, принимавшие дексаметазон, реже испытывали длительные симптомы COVID-19 через восемь месяцев наблюдения [29].

В то же время в упомянутом исследовании L. Huang и соавт. терапия системными ГКС в острой фазе инфекции ассоциировалась с повышенным риском развития усталости [4].

Исследование эффекта моноклональных антител показало, что у 50 негоспитализированных пациентов, получавших бамланивимаб/этесевимаб (700/1400 мг), касиривимаб/имдевимаб (1200/1200 мг), сотровимаб (500 мг), достоверно снизился риск развития долгого ковида (ОШ 0,44; $p = 0,002$) [7].

Противовирусные препараты

В исследовании A. Simellaro и соавт. 85 амбулаторных пациентов получали противовирусные препараты – молнупиравир 800 мг два раза в день ($n = 45$) и ритонавир 300/100 мг два раза в день ($n = 40$), что также было связано со снижением вероятности формирования постковидного синдрома (ОШ 0,44; $p = 0,002$). Авторы работы предлагают учитывать возможность снижения риска долгого COVID-19 при стартовом выборе терапии [7].

Физическая реабилитация

Активно исследуются методы физической реабилитации пациентов после коронавирусной инфекции. В исследовании 58 пациентов на протяжении шести недель занимались упражнениями на повышение выносливости дыхательной мускулатуры (три раза в неделю по три часа по индивидуально подобранной программе). Выявлено снижение усталости (уменьшение на шесть баллов от исходного результата по шкале оценки усталости FAS) [30]. Физическая активность способна смягчать выраженность постковидной усталости.

В другом исследовании с участием 26 пациентов аэробные тренировки и тренировки на выносливость дважды в неделю способствовали снижению уровня усталости [31].

Может ли физическая активность быть реальным инструментом для лечения длительного COVID-19? Утверждается, что физические упражнения модулируют многие молекулярные пути, которые, по-видимому, связаны с патогенезом затяжного COVID-19. Во-первых, регулярные физические упражнения регулируют иммунный ответ. Как известно, люди, регулярно выполняющие умеренные физические нагрузки, менее подвержены легким инфекциям, в частности инфекции верхних дыхательных путей, чем те, кто ведет малоподвижный образ жизни. Физические упражнения существенно влияют

на мобилизацию и активацию клеток врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, моноциты, дендритные и NK-клетки. На фоне тренировок на адаптивный иммунный ответ увеличивается количество циркулирующих В-клеток. Физические упражнения регулируют также фенотип и распределение регуляторных Т-клеток.

Во-вторых, физические упражнения оказывают противовоспалительное действие, о чем свидетельствует снижение маркеров воспаления. Упражнения воздействуют на эндотелий, в частности стимулируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и молекулы адгезии эндотелиальных клеток тромбозов 1 (PECAM1). Таким образом, физические тренировки ассоциируются с потенциальной пользой в аспекте реабилитации пациентов с долгим COVID-19 [32].

Биологические добавки

Считается, что пищевые добавки, такие как витамины и минералы, содержащие противовоспалительные и антиоксидантные компоненты, могут рассматриваться как потенциальные средства лечения затяжного COVID-19. В небольших пилотных исследованиях установлено, что поливитаминовые добавки улучшают клинические симптомы у длительно болеющих COVID. Некоторые исследователи указывают на дисфункцию митохондрий и нарушение регуляции окисления липидов у пациентов с долгим COVID-19. Анализируя данные исследований миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, можно сделать вывод, что добавки с коэнзимом Q10 (CoQ10) снижают частоту усталости и окислительный стресс у пациентов с названными состояниями. В настоящее время лечение высокими дозами CoQ10 изучается в рамках фазы II клинических испытаний у пациентов с длительным течением COVID-19. Учитывая взаимосвязь микробиома кишечника и иммунитета, ученые активно изучают пробиотики и пребиотики, оценивают их влияние на клинические симптомы, иммунную функцию и биомаркеры у пациентов с длительным течением COVID-19 [33]. Однако результаты приведенных исследований либо не опубликованы, либо не достигают достаточного уровня доказательности.

Итальянское исследование коммерческой биодобавки, включающей экстракт растений *Panax ginseng* и *Eleutherococcus senticosus*, выявило снижение усталости после COVID-19 и улучшение состояния здоровья у 201 пациента при 28-дневном наблюдении [34].

Результаты отечественных исследований

Имеются данные об эффективности терапии системными ГКС у пациентов с нарушенной газообменной функцией, снижением DLCO и сохраняющимися изменениями в легких по результатам компьютерной томографии. Рекомендуемая доза преднизолона или метилпреднизолона – 25–35 мг/сут в течение двух-трех недель с последующей отменой препарата


(общая продолжительность терапии – шесть-семь недель) [35].

В сравнительном исследовании А.А. Зайцева и соавт. участвовали 50 пациентов контрольной группы и 53 пациента основной группы, получавшие десятидневный курс терапии оксиэтиламония метилфеноксиацетатом, характеризующимся адаптогенным эффектом. Все участники перенесли среднетяжелое или тяжелое течение COVID-19 в остром периоде. На фоне комплексного лечения в группе пациентов, получавших оксиэтиламония метилфеноксиацетат, средний балл по шкале MFI-20 (оценка усталости) составил $31,9 \pm 9,5$. В то же время в контрольной группе этот показатель составил $36,7 \pm 6,4$ [36].

В исследовании, включавшем 110 амбулаторных пациентов (50 мужчин, 60 женщин, средний возраст – 60 лет), оценивали влияние гипербарической оксигенации. На старте исследования 95% участников

отмечали усталость. После курса гипербарической оксигенации только 20% указывали на сохранение симптома [37].

Заключение

Длительное сохранение симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции является широко распространенной проблемой. Усталость – частый элемент в структуре постковидного синдрома. Женский пол, ожирение, заболевания легких и трансплантация органов достоверно чаще связаны с долгим COVID-19. В настоящий момент предложено несколько различных сценариев патогенеза этого состояния, но полного понимания пока нет. Проводятся многочисленные исследования влияния пищевых добавок, препаратов, методик реабилитации и вакцинации на течение постковидного синдрома. 

Литература

1. Astin R., Banerjee A., Baker M.R., et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp. Physiol.* 2023; 108 (1): 12–27.
2. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (5): 2621.
3. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. WHO Clinical case definition working group on post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107.
4. Huang L., Yao Q., Gu X., et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758.
5. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., et al. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (4): 2030.
6. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657–666.
7. Cimellaro A., Addesi D., Cavallo M., et al. Monoclonal antibodies and antivirals against SARS-CoV-2 reduce the risk of long COVID: a retrospective propensity score-matched case-control study. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 3135.
8. Notarte K.I., de Oliveira M.H.S., Peligro P.J., et al. Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7314.
9. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021; 18 (9): e1003773.
10. Klein J., Wood J., Jaycox J., et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *medRxiv.* 2022.
11. García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41 (7): 1490–1501.
12. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 210–216.
13. Maamar M., Artime A., Pariente E., et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022; 38 (6): 901–909.
14. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin. Neurophysiol.* 2021; 132: 1138.
15. Vincent J.L., Levi M., Hunt B.J. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (2): 214–220.
16. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Mild COVID-19 and impaired blood cell-endothelial crosstalk: considering long-term use of antithrombotics. *Thromb. Haemost.* 2022; 122 (1): 123–130.
17. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022; 185 (5): 881–895.e20.
18. Ceulemans L.J., Khan M., Yoo S.J., et al. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (8): e78–e79.

19. Tejerina F., Catalan P., Rodriguez-Grande C., et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. *BMC Infect. Dis.* 2022; 22 (1): 211.
20. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z., et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin. Infect. Dis.* 2023; 76 (3): e487–e490.
21. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J.C.C., et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–644.
22. Peluso M.J., Deveau T.M., Munter M.E., et al. Evidence of recent Epstein-Barr virus reactivation in individuals experiencing long COVID. *medRxiv.* 2022.
23. Simon M.A., Luginbuhl R.D., Parker R. Reduced incidence of long-COVID symptoms related to administration of COVID-19 vaccines both before COVID-19 diagnosis and up to 12 weeks after. *medRxiv.* 2021.
24. Antonelli M., Penfold R.S., Merino J., et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22 (1): 43–55.
25. Taquet M., Dercon Q., Harrison P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav. Immun.* 2022; 103: 154–162.
26. Nehme M., Braillard O., Salamun J., et al. Symptoms after COVID-19 vaccination in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *J. Gen. Intern. Med.* 2022; 37 (6): 1585–1588.
27. Strain W.D., Sherwood O., Banerjee A., et al. The impact of COVID vaccination on symptoms of long COVID: an international survey of people with lived experience of long COVID. *Vaccines.* 2022; 10 (5): 652.
28. Wisnivesky J.P., Govindarajulu U., Bagiella E., et al. Association of vaccination with the persistence of post-COVID symptoms. *J. Gen. Intern. Med.* 2022; 37 (7): 1748–1753.
29. Milne A., Maskell S., Sharp C., et al. Impact of dexamethasone on persistent symptoms of COVID-19: an observational study. *medRxiv.* 2021.
30. Nopp S., Moik F., Klok F.A., et al. Outpatient pulmonary rehabilitation in patients with long COVID improves exercise capacity, functional status, dyspnea, fatigue, and quality of life. *Respiration.* 2022; 101 (6): 593–601.
31. Araújo B.T.S., Barros A.E.V.R., Nunes D.T.X., et al. Effects of continuous aerobic training associated with resistance training on maximal and submaximal exercise tolerance, fatigue, and quality of life of patients post-COVID-19. *Physiother. Res. Int.* 2023; 28 (1): e1972.
32. Scurati R., Papini N., Giussani P., et al. The challenge of long COVID-19 management: from disease molecular hallmarks to the proposal of exercise as therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (20): 12311.
33. Koc H.C., Xiao J., Liu W., et al. Long COVID and its management. *Int. J. Biol. Sci.* 2022; 18 (12): 4768–4780.
34. Rossato M.S., Brilli E., Ferri N., et al. Observational study on the benefit of a nutritional supplement, supporting immune function and energy metabolism, on chronic fatigue associated with the SARS-CoV-2 post-infection progress. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021; 46: 510–518.
35. Зайцев А.А., Лещенко И.В. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – практические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2022; 24 (3): 209–212.
36. Зайцев А.А., Терновская Н.А., Челан Е.А. и др. Продолжающийся симптоматический COVID-19 – возможности фармакотерапии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022; 15 (1): 26–33.
37. Праскурничий Е.А., Агапов К.В., Павлов Н.Б. и др. Лечение пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, на постгоспитальном этапе с применением гипербарической оксигенации. *Вестник современной клинической медицины.* 2022; 15 (3): 54–59.

Significance of Fatigue in COVID-19 Patients

P.E. Kolesnikov, A.A. Vizel, PhD, Prof.

Kazan State Medical University

Contact person: Aleksandr A. Vizel, Lordara@inbox.ru

This review is about fatigue. Fatigue is a key manifestation of post-COVID syndrome. COVID-19 has caused a pandemic and claimed millions of lives. Apart from the acute phase of the infection, the disease may also manifest as persistent, lingering symptoms known as long COVID. Fatigue take significant place in the post-COVID-19 condition. This article will present the current state of the problem of post-COVID fatigue: epidemiology, risk factors, pathogenesis and treatment. In particular this review will discuss the role of vaccination in long COVID prevention.

Key words: post-COVID syndrome, long COVID, fatigue, COVID-19



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!





Особенности дифференциальной диагностики экссудативного среднего отита и негнойных заболеваний уха у детей при патологии лимфоидного кольца глотки

М.В. Дроздова, д.м.н., В.В. Дворянчиков, д.м.н., проф., Д.В. Спеков, А.В. Андрианов

Адрес для переписки: Алексей Владимирович Андрианов, andrianov.w@mail.ru

Для цитирования: Дроздова М.В., Дворянчиков В.В., Спеков Д.В., Андрианов А.В. Особенности дифференциальной диагностики экссудативного среднего отита и негнойных заболеваний уха у детей при патологии лимфоидного кольца глотки. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 48–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-48-53

Тубарная дисфункция с развитием экссудативного среднего отита (ЭСО) у детей при патологии лимфоидного кольца глотки является одним из самых распространенных заболеваний среднего уха. Дисфункция слуховой трубы и ЭСО у детей часто сопровождаются кондуктивным компонентом тугоухости, для оценки которого проводится тональная пороговая или игровая аудиометрия. Однако существуют и другие заболевания среднего уха, при которых нарушение слуха носит кондуктивный характер. С учетом данного обстоятельства тональная пороговая аудиометрия может иметь диагностическую ценность только в сочетании с другими методами исследования, прежде всего импедансометрией. На современном этапе развития аудиологии акустическая импедансометрия также дополняется отоакустической эмиссией и регистрацией слуховых вызванных потенциалов. Указанные функциональные способы позволяют оценить и выявить степень, характер и локализацию нарушений слуха и провести дифференциальную диагностику тугоухости и глухоты. У детей дошкольного возраста при задержке речевого развития необходимо проводить дифференциальную диагностику ЭСО с другими заболеваниями уха, которые сопровождаются снижением слуховой функции.

Исходя из опыта обследования и ведения детей с ЭСО при патологии лимфоидного кольца глотки, на клинических примерах наглядно продемонстрированы подходы к дифференциальной диагностике с другими заболеваниями уха, сопровождающимся нарушением слуха. Показан современный клинико-аудиологический алгоритм для диагностики различных слуховых нарушений у детей дошкольного возраста.

Представленные клинические случаи иллюстрируют необходимость учета этиологических факторов, клинических и анамнестических данных, правильной интерпретации полученных результатов аудиологических тестов и рентгенологического обследования при выборе тактики лечения детей с понижением слуховой функции при патологии лимфоидного кольца глотки.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, дети, тубарная дисфункция, аденоотомия, врожденные аномалии развития среднего уха



Введение

Согласно ряду исследований, заболеваемость экссудативным средним отитом (ЭСО) у детей растет [1]. ЭСО – негнойное заболевание среднего уха, которое сопровождается нарушением слуховой функции по типу звукопроводения [2].

Количество детей с данной патологией не сокращается. В отсутствие адекватного лечения могут происходить стойкое понижение слуха и задержка речевого развития, что влечет за собой негативные социальные последствия [3].

Важным фактором возникновения ЭСО является дисфункция слуховой трубы. Распространенность заболеваний среднего уха у детей обусловлена особенностями слуховой трубы в раннем и дошкольном возрасте, наличием в полости среднего уха миксоидной ткани, гипертрофией небных и глоточной миндалин, а также рецидивирующими вирусными инфекциями верхних дыхательных путей [4]. Ряд авторов ведущую роль в процессе пневматизации височной кости отводят функции слуховой трубы. Затруднение прохождения воздуха из носоглотки в барабанную полость нарушает пневматизацию и может способствовать формированию склеротических типов сосцевидных отростков [5, 6].

Нарушению эквипрессорной функции слуховой трубы способствует воспаление инфекционно-аллергического характера со стороны носоглоточной миндалины в проекции глоточного отверстия слуховой трубы [7]. Обособленное расположение носоглотки, где происходит переплетение дыхательного и пищеводного трактов, создает анатомические и физиологические особенности, влияющие на функцию слуховой трубы. В детском возрасте проблемы патологии среднего уха связаны с интенсивным ростом лимфоидной ткани носоглоточной миндалины. В носоглотке располагаются отверстия слуховых труб, состояние которых определяет значительную часть патологий среднего уха у детей. Важную роль в изучении патологии носоглотки и дисфункции слуховой трубы играют методы эндоскопического исследования [8, 9].

Хронические воспалительные процессы слизистой оболочки подразделяют на гипертрофические и атрофические. У детей чаще встречается гипертрофическое воспаление с утолщением и разрастанием участков гиперплазированной лимфоидной ткани [10].

Дисфункция слуховой трубы и ЭСО у детей нередко сопровождаются тугоухостью со стороны звукопроводящего аппарата среднего уха, для диагностики которой выполняется тональная пороговая или игровая аудиометрия. При негнойных заболеваниях среднего уха (адгезивный средний отит, аномалии развития среднего уха) нарушение слуха также носит кондуктивный характер. Поэтому тональная пороговая или игровая аудиометрия

должна быть дополнена импедансометрией, позволяющей выявить дисфункцию слуховой трубы и снижение мобильности звукопроводящей системы среднего уха. Данное исследование позволяет выявить различные типы тимпаногамм с расширенной оценкой результатов (статическая податливость, градиент пика, величина внутрибарабанного давления). При выраженных нарушениях в системе среднего уха, указывающих на ограничение подвижности барабанной перепонки и цепи слуховых косточек, регистрируется тимпанограмма типа В. Такая уплотненная кривая может быть обусловлена наличием секрета, рубцовыми изменениями или аномалией развития среднего уха. При нарушении вентиляционной функции слуховой трубы отмечается тимпанограмма типа С со смещенным пиком в сторону отрицательных значений давления. В этом случае акустический мышечный рефлекс обнаруживается при значительной интенсивности стимулирующего сигнала (100–110 дБ), что не наблюдается при тимпанограмме типа В [5, 11].

Таким образом, наличие уплотненной тимпанометрической кривой (тип В) может диагностироваться при различных негнойных заболеваниях среднего уха: экссудативном, адгезивном отитах и врожденных аномалиях развития среднего уха, что требует дополнительной дифференциальной диагностики [11, 12].

Для проведения диагностики снижения слуховой функции у детей раннего возраста при нарушении речи выполняются отоакустическая эмиссия и регистрация вызванных слуховых потенциалов [2, 3]. Эти современные и объективные методы в большинстве случаев применяются у детей, поскольку основаны на регистрации произвольных реакций на звуковые раздражители [13–19].

Для уточнения диагноза и проведения дифференциальной диагностики ЭСО у детей выполняют рентгенологическое обследование – компьютерную томографию (КТ) височных костей. Признаком ЭСО, по данным КТ, считается наличие жидкостного компонента в полостях среднего уха – барабанной полости, антруме, клетках сосцевидного отростка. Жидкостный компонент может быть тотальным или заполнять полости в виде уровней [8].

Нарушение вентиляционной и дренажной функций слуховой трубы при длительном течении ЭСО приводит к возникновению ряда осложнений – образованию ретракционных карманов, адгезивного среднего отита, холестеатомы.

Согласно теории ретракционного кармана, предложенной К. Wittmaack, расслабленная, а иногда и натянутая часть барабанной перепонки втягивается в среднее ухо, образуя ретракционный карман (один или несколько) [20–22]. Патологический механизм, лежащий в основе формирования такого кармана, связан, вероятно, с отрицательным дав-



лением, воспалением или двумя этими факторами. Задержка удаления накапливающегося кератина в глубоко ретракционном кармане приводит к формированию холестеатомы. Потеря дренажной способности ретракционным карманом может стать причиной распространения холестеатомы в пространства среднего уха и сосцевидного отростка [23–26].

Кондуктивная тугоухость при аномалиях развития среднего уха встречается приблизительно у одного из 10 000–20 000 пациентов (в целом патология слуха при врожденных пороках среднего уха выявляется приблизительно у 1–6% всего населения) [12]. При значительном снижении слуха даже на одном ухе дети могут отставать в психомоторном развитии и иметь логопедические проблемы [27–29].

ЭСО у детей при гипертрофии миндалин лимфоидного кольца глотки – одна из самых частых патологий среднего уха. Однако в некоторых случаях необходимо проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями среднего уха, которые также связаны со снижением слуховой функции и задержкой речевого развития [5].

Клинический случай 1

Больной А., 6 лет, направлен на плановое хирургическое лечение в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи с диагнозом: хронический аденоидит, гипертрофия глоточной миндалины 2–3-й стадии, гипертрофия небных миндалин 2–3-й степени, двусторонний хронический ЭСО.

Основными жалобами при поступлении были выраженное затруднение носового дыхания, ночное апноэ, постоянное снижение слуха, логопедические проблемы. В анамнезе – частые простудные заболевания. Состоит на диспансерном учете у ортопеда с синдромом Клиппеля – Фейля. Пациент в течение двух лет наблюдался лор-врачом по месту жительства с диагнозом двустороннего ЭСО. С учетом неэффективности консервативной терапии было рекомендовано хирургическое лечение в объеме шунтирования барабанных полостей с двух сторон, аденотомии, двусторонней тонзиллотомии.

При поступлении в стационар выполнена отомикроскопия: справа, слева – ушная раковина обычной формы и размера, отделяемого в наружном слуховом проходе нет, барабанная перепонка обычного цвета, контуры четкие, подвижна, без дефектов. Результаты акустической импедансометрии: нормальные тимпанограммы – тип А с двух сторон, акустический мышечный рефлекс слева не зарегистрирован.

Для уточнения диагноза выполнены аудиологические тесты: отоакустическая эмиссия зарегистрирована справа и не зарегистрирована слева. Коротколатентные слуховые вызванные потенци-

алы (КСВП): пороги обнаружения по воздушному звукопроведению справа менее 20 дБ, слева – более 80 дБ.

Микрофонный потенциал не выявлен. Объективная оценка слуха с помощью стационарных слуховых потенциалов (ASSR): пороги обнаружения – слева 80–100 дБ, справа – 10–20 дБ.

Таким образом, при проведении исследования КСВП, ASSR у ребенка диагностирована хроническая левосторонняя сенсоневральная тугоухость 3–4-й степени.

Пациенту выполнена операция – эндоскопическая аденотомия, двусторонняя тонзиллотомия. Рекомендовано наблюдение детского сурдолога.

Как видим, с помощью диагностики с использованием современных аудиологических тестов у шестилетнего пациента удалось выявить левостороннюю сенсоневральную тугоухость (локализацию нарушений слуха), а также установить 3–4-ю степень понижения слуха по типу звуковосприятия на левом ухе. Это позволило исключить экссудативный средний отит и избежать дальнейшей неверной тактики лечения с проведением тимпаностомии, на которую пациента направил врач по месту жительства.

Клинический случай 2

Родители четырехлетней пациентки А. обратились в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи с жалобами на снижение у нее слуха, затруднение носового дыхания, нарушение развития речи (ограничение словарного запаса, неразборчивое произношение).

По данным анамнеза, ребенок родился в срок с врожденным пороком сердца, расщелиной твердого и мягкого неба. Аудиологический скрининг новорожденных прошла в родильном доме. В возрасте двух лет перенесла уранопластику. Наблюдается кардиологом – самопроизвольное закрытие артериального протока в годовалом возрасте. Развивается с задержкой психомоторного и речевого развития. По достижении годовалого возраста девочку неоднократно показывали лор-врачу и сурдологу по месту жительства. Девочка проходила повторные курсы консервативного лечения по поводу ЭСО – без эффекта. По данным тимпанометрии, сохранялся тип В. В возрасте трех лет выполнено исследование КСВП. Нарушение слуха, согласно представленным документам, не выявлено.

Направлена в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи для проведения операции аденотомии и шунтирования барабанных полостей с двух сторон.

Объективный осмотр: внешние дефекты наружного уха не выявлены. Но сужение наружных слуховых проходов, зафиксированное в хрящевом отделе с двух сторон, затруднило отоскопию – барабанные перепонки полностью необозримы. Выполнить игровую аудиометрию у ребенка не представлялось



возможным. По данным КСВП диагностирована двусторонняя кондуктивная тугоухость – справа 3-й степени, слева – 2-й.

Акустическая импедансометрия: тимпанометрия – тип В с двух сторон, акустический мышечный рефлекс не обнаружен.

При эндоскопическом осмотре полости носа и носоглотки выявлены гипертрофия глоточной миндалины 3-й степени, незначительное искривление перегородки носа в переднем отделе вправо.

Для уточнения диагноза пациентке выполнена КТ височных костей. На серии мультиспиральной КТ височных костей, выполненных в аксиальной проекции с последующей реконструкцией, определены:

- правое ухо (AD): смешанная структура сосцевидного отростка височной кости. Латеропозиция сигмовидного синуса. Наружный слуховой проход сформирован, изогнут, сужен в перепончато-хрящевом отделе и области перешейка до 2,2–2,8 мм, диаметр костного отдела – 6,5 мм. Деструктивных изменений стенок наружного слухового прохода не обнаружено. Латеральная стенка аттика сохранена. Барабанная перепонка умеренно втянута. Тимпанальное устье слуховой трубы свободно. Молоточек, молоточко-наковальное сочленение, короткая ножка наковальни локализируются типично. Длинная ножка наковальни представляется несколько укороченной, развернутой кзади. Наковальне-стременное сочленение, стремя, ниша окна преддверия лабиринта достоверно не определяются. Аплазия окна преддверия лабиринта с атипичным расположением барабанного сегмента канала лицевого нерва ниже предполагаемой ниши преддверия лабиринта. Другие отделы барабанной полости, антрум пневматизированы. Ниши окна улитки сформированы. Окно улитки свободно. Структуры внутреннего уха дифференцируются. Костная капсула лабиринта сохранена. Спиральный канал улитки проходим. Результаты КТ: данных о костно-деструктивных изменениях не получено;
- левое ухо (AS): смешанная структура сосцевидного отростка височной кости. Латеропозиция сигмовидного синуса. Высокое расположение широкого купола луковицы внутренней яремной вены до уровня ниши окна улитки. Окно улитки частично заблокировано. Наружный слуховой проход сформирован, изогнут, сужен в перепончато-хрящевом отделе и области перешейка до 2,1–3,2 мм, диаметр костного отдела – 6,3 мм. Латеральная стенка аттика сохранена. Барабанная перепонка умеренно втянута. Тимпанальное устье слуховой трубы свободно. Молоточек, молоточко-наковальное сочленение, короткая ножка наковальни локализируются типично. Длинная ножка наковальни представляется несколько укороченной, развернутой кзади. На-

ковальне-стременное сочленение, стремя, ниша окна преддверия лабиринта достоверно не определяются. Стремя представлено гипоплазированной головкой и одной из истонченных ножек. Аплазия окна преддверия лабиринта с атипичным расположением барабанного сегмента канала лицевого нерва на уровне предполагаемой ниши преддверия лабиринта. Другие отделы барабанной полости, антрум пневматизированы. Структуры внутреннего уха дифференцируются. Костная капсула лабиринта сохранена. Спиральный канал улитки проходим;

- AD и AS: внутренние слуховые проходы с четкими ровными контурами, симметричны.

КТ-картина двусторонней аномалии развития височных костей (стеноза перепончато-хрящевом отделе наружного слухового прохода, изолированной аномалии развития стремени, локализации барабанного сегмента канала лицевого нерва, аплазии окна преддверия лабиринта).

На следующем этапе пациентке выполнили парциальную аденотомию с эндоскопическим контролем. После оперативного лечения ребенок выписан на амбулаторное долечивание под наблюдением лор-врача. Рекомендованы наблюдение сурдолога, слухопротезирование, повторный осмотр после достижения шести лет для решения вопроса о хирургическом лечении.

Этот клинический случай представляет особый интерес в силу:

- ✓ сочетания нескольких врожденных патологий различных органов – врожденных аномалий развития наружного, среднего уха, дефекта твердого и мягкого неба, врожденного порока сердца;
- ✓ трудности диагностики аномалии развития среднего уха. Пациентка, которую долгое время наблюдали с диагнозом двустороннего ЭСО, была направлена на тимпаностомию.

Кроме того, этот клинический случай подтверждает необходимость компьютерной диагностики в выявлении указанных видов патологии и высокого уровня подготовки врача-рентгенолога, осуществляющего КТ височных костей.

Заключение

У детей дошкольного возраста гипертрофия глоточной и небных миндалин часто приводит к возникновению и затяжному течению ЭСО. Дисфункции слуховой трубы у детей могут способствовать отягощенный акушерский анамнез у матери, неблагоприятный период новорожденности, повторные инфекции верхних дыхательных путей, аллергические заболевания, гипертрофия миндалин лимфоидного кольца глотки [3, 30].

В отличие от детей других возрастных групп у детей дошкольного возраста в период интенсивного роста лимфоидной ткани и активного формирования иммунной системы (до семи лет) часто регистрируются дисфункция слуховой трубы и ЭСО [20–29].



Наряду с патологией лимфоидного кольца глотки с тубарной дисфункцией и ЭСО актуальной остается проблема патологии звукопроводящего аппарата, вызванной другими заболеваниями среднего уха и приводящей к снижению слуха вплоть до полной глухоты. Эти трудно поддающиеся лечению дефекты существенно осложняют адаптацию ребенка в обществе.

Следует обратить внимание практических врачей на необходимость проведения дифференциаль-

ной диагностики ЭСО у детей дошкольного возраста с врожденными пороками развития среднего уха и сенсоневральной тугоухостью [8]. Для правильной постановки диагноза в сложных случаях целесообразно проводить КТ височных костей. При задержке речевого развития у детей раннего возраста (до трех лет) рекомендованы назначение отоакустической эмиссии и регистрация вызванных слуховых потенциалов для исключения сенсоневральной тугоухости [31, 32].

Литература

1. Арутюнян Г.С., Косяков С.Я. Современный подход к методам лечения экссудативного среднего отита. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020; 26 (1): 12–22.
2. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит. СПб.: Диалог, 2020.
3. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66 (4): 32–38.
4. Рязанцев С.В., Преображенская Ю.С., Дроздова М.В. Особенности средних отитов у детей на современном этапе. *Медицинский совет*. 2017; 16: 84–87.
5. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю. и др. К вопросу о лечении экссудативного среднего отита в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85 (1): 14–21.
6. Манукян А.Г. Вирусная инфекция верхних дыхательных путей в патогенезе экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2015; 2 (75): 51–54.
7. Полякова С.Д., Батенева Н.Н., Некрасова Е.А. Диагностика и лечение затянувшегося острого среднего отита и его осложнений. *Российская оториноларингология*. 2019; 18 (3): 44–48.
8. Новожилов А.А., Шилиягин П.А., Шахов А.В., Геликонов В.М. Обзор современных методов диагностики экссудативного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85 (3): 68–74.
9. Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Тырнова Е.В. Экссудативный средний отит у детей с хроническим лимфолифферативным синдромом. *Российская оториноларингология*. 2011; 4 (53): 62–68.
10. Кротов С.Ю., Путалова И.Н., Кротов Ю.А., Павлов А.В. К вопросу о патогенезе затянувшегося течения экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2021; 20 (5): 40–47.
11. Айзенштадт А.А., Рязанцев С.В., Дроздова М.В. и др. Хронический экссудативный средний отит у детей: цитологические аспекты подтверждения стадий заболевания. *Российская оториноларингология*. 2019; 18 (4): 15–21.
12. Олимов А.А., Аникин И.А. Хирургическое лечение больных хроническим гнойным отитом с ретракционными карманами барабанной перепонки. В кн. *Материалы XIX съезда оториноларингологов России*. 2016; 262–263.
13. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Горюва Е.В., Кишиневский А.Е. Доставка лекарственных препаратов в барабанную полость при экссудативном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2020; 19 (4 (107)): 48–54.
14. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В. Экссудативный средний отит в детском возрасте. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 80 (1): 75–79.
15. Маслов И.А. Эффективность оперативного лечения экссудативного среднего отита в детском возрасте. *Forcipe*. 2020; 3 (S1): 622–623.
16. Матроскин А.Г., Рахманова И.В., Древаль А.А. и др. Анатомические особенности среднего уха, влияющие на формирование экссудативного среднего отита у грудных детей различного гестационного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82 (3): 9–13.
17. Милешина Н.А., Осипенков С.С., Курбагова Е.В. Результаты применения малоинвазивной методики лечения хронического экссудативного среднего отита у детей. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020; 26 (2): 33–38.
18. Оспанова Д.А., Жумабаев Р.Б. Анализ основных методик лечения экссудативного среднего отита в мировой практике. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016; 4: 470–474.
19. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В. Особенности лечения пациентов с патологией лимфоэпителиального глоточного кольца, осложненной развитием экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2014; 3 (70): 89–96.
20. Бочучава Т.А., Аникин И.А., Астащенко С.В. Длительная вентиляция барабанной полости при хирургическом лечении хронического среднего отита (обзор литературы). *Российская оториноларингология*. 2008; 3 (34): 137–142.



21. Арутюнян Г.С., Косяков С.Я. Триггеры развития экссудативного среднего отита (обзор литературы). *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020; 26 (1): 40–45.
22. Карнеева О.В., Поляков Д.П., Зеликович Е.И. Ранняя диагностика ретракционных карманов барабанной перепонки у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2012; 77 (1): 24–27.
23. Янов Ю.К., Дворянчиков В.В., Ивашин И.А., Задорожников Г.К. Лечение острого среднего отита методом дренирования слуховой трубы. *Российская оториноларингология*. 2003; 4 (7): 118–122.
24. Говорун М.И., Дворянчиков В.В., Цыган Л.С. Особенности хирургического восстановления функций носа и глоточного устья слуховой трубы в структуре симультанного риноотохирургического лечения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2009; 4 (28): 112–115.
25. Быкова А.В., Дроздова М.В., Ларионова С.Н. и др. Отражение современных концепций патогенеза экссудативного среднего отита у детей в клинической практике. *Российская оториноларингология*. 2019; 18 (5 (102)): 20–24.
26. Вишняков В.В., Праведникова Ю.С. Сравнительный анализ эффективности шунтирования и лазерной миринопластики при экссудативном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2016; 3: 39–42.
27. Жумабаев Р.Б. Обзор методик лечения экссудативного среднего отита в мировой практике. *Вестник Алмагитинского государственного института усовершенствования врачей*. 2016; 2: 6–12.
28. Красножен В.Н., Андреева И.Г., Токарев П.В. Экссудативный средний отит у детей с врожденными расщелинами губы и неба. *Российская оториноларингология*. 2018; 4 (95): 121–127.
29. Красножен В.Н., Шахов А.В., Андреева И.Г. и др. Сравнительный цитологический анализ экссудата среднего уха у разных детских групп. *Вестник оториноларингологии*. 2020; 85 (3): 18–22.
30. Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Экссудативный средний отит у детей, родившихся недоношенными: этиопатогенез, характер течения и исходы. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2018; 24 (4): 27–37.
31. Cai T., McPherson B., Li C., Yang F. Pure tone hearing profiles in children with otitis media with effusion. *Disabil. Rehabil.* 2018; 40 (10): 1166–1175.
32. Robb P.J., Williamson I. Otitis media with effusion: current management. *Paediatr. Child Health*. 2016; 26 (1): 9–14.

Features of the Differential Diagnosis of Exudative Otitis Media and Non-Purulent Ear Diseases in Children with Pathology of the Lymphoid Ring of the Pharynx

M.V. Drozdova, PhD, V.V. Dvoryanchikov, PhD, Prof., D.V. Spekov, A.V. Andrianov

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

Contact person: Alexey V. Andrianov, andrianov.w@mail.ru

Tubal dysfunction with the development of exudative otitis media (ESO) in children with pathology of the lymphoid ring of the pharynx in children is one of the most common pathologies of the middle ear. Eustachian tube and ESO dysfunction in children is often accompanied by a conductive component of hearing loss, which is assessed by tone threshold or playing audiometry. However, there are other diseases of the middle ear in which hearing loss is conductive. Given this circumstance, tone threshold audiometry can only be of diagnostic value in combination with other research methods, primarily with impedancemetry. At the present stage of development of audiology, acoustic impedancemetry is also supplemented by otoacoustic emission and recording of auditory evoked potentials. These functional methods make it possible to assess and identify the degree, nature and localization of hearing impairment and to conduct a differential diagnosis of hearing loss and deafness. In preschool children with delayed speech development, it is necessary to conduct a differential diagnosis of ESO with other ear diseases, which are accompanied by a decrease in auditory function.

Based on the experience of examining and managing children with POE with pathology of the lymphoid ring of the pharynx using examples from clinical practice, to clearly demonstrate approaches to differential diagnosis with other ear diseases in which there is a hearing impairment. Illustrative clinical examples have been selected, with the help of which it is possible to trace the modern clinical and audiological algorithm for diagnosing various auditory disorders in preschool children.

The presented clinical cases show the importance of etiological factors, consideration of clinical and anamnestic data, correct interpretation of the results of audiological tests and X-ray examination in the choice of tactics for the treatment of children with hearing loss in the pathology of the lymphoid ring of the pharynx.

Key words: *exudative otitis media, children, tubal dysfunction, adenotomy, congenital malformations of the middle ear*



К вопросу о вариантах хирургического лечения гипертрофии небных миндалин у детей младшего возраста

С.Н. Ларионова, М.В. Дроздова, д.м.н., Е.В. Тырнова, к.м.н.

Адрес для переписки: Софья Николаевна Ларионова, larionova33@rambler.ru

Для цитирования: Ларионова С.Н., Дроздова М.В., Тырнова Е.В. К вопросу о вариантах хирургического лечения гипертрофии небных миндалин у детей младшего возраста. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 54–59.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-54-59

В статье рассмотрены критерии выбора тактики хирургического лечения гипертрофии небных миндалин у детей младшего возраста в зависимости от клинических проявлений, этиологии лимфоидной пролиферации и анатомических особенностей строения миндалин. Выполнен анализ результатов хирургического лечения гипертрофии небных миндалин у детей младшего возраста на основании изучения анатомических особенностей строения миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца, этиологических факторов лимфоидной пролиферации и клинических проявлений гипертрофии. Существуют несколько концепций хирургического лечения гипертрофии небных миндалин, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Представлены два клинических примера, позволяющих проследить все варианты операций, предоперационной подготовки, послеоперационного ведения детей младшего возраста. Представленные клинические случаи показывают значение этиологических факторов в формировании и персистенции гипертрофии миндалин лимфоэпителиального кольца, подтверждают необходимость учета клинических и анамнестических данных, возраста и анатомических особенностей строения миндалин при выборе тактики оперативного лечения лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей младшего возраста.

Ключевые слова: гипертрофия небных миндалин, дети, тонзиллотомия, тонзиллэктомия, аденомия

Введение

В структуре лор-патологии на долю гипертрофии миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца приходится 2,3–90% в различных возрастных группах. В частности, у детей в возрасте 2–4 лет и почти у половины детей к семи годам частота встречаемости данного заболевания достигает 80% [1–4].

Миндалины являются периферическим органом иммунной системы и частью организованной лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой верхних дыхательных путей (NALT), где происходит процесс распознавания антигена, его инактивации и формирования клона иммунокомпетентных клеток, Т- и В-лимфоцитов, обеспечивающих развитие клеточного и гуморального иммунитета, адаптивного специфического иммунитета слизистых оболочек. Гипертрофию миндалин рассматривают как иммунореактивное состояние мобилизации компенсаторных возможностей лимфоидной ткани глотки при избыточной антигенной стимуляции [5–7]. Гиперплазия лимфоидной ткани с увеличением размеров органа и его функциональных возможностей является морфологическим эквивалентом

иммунного ответа на повышение антигенных нагрузок. В отсутствие функциональных нарушений данное состояние не должно рассматриваться как патологический процесс, компенсаторная гипертрофия миндалин может быть конституциональной нормой.

Основным этиологическим фактором гипертрофии миндалин считается инфекция. Лимфотропными признаны стрептококк, аденовирус, герпесвирусы (вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6)) [8, 9]. Одновременное инфицирование несколькими типами герпесвирусов, особенно в младшем возрасте, способствует стойкой гипертрофии лимфоидных образований носоглотки и глотки [10] с формированием хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов. Имеются данные о связи выявления роста биопленок и *Moraxella catarrhalis* с более выраженной гипертрофией [11, 12], но цитологические и культуральные бактериологические исследования носоглоточных мазков не обнаруживают единого причинного агента хронической лимфоидной пролиферации миндалин носоглотки и глотки [13].



Высказывается предположение о связи желудочного рефлюкса с пролиферацией лимфоэпителиальных органов [14]. Версии же об аллергическом факторе и связи с ожирением противоречивы [15, 16]. Существенное влияние оказывают загрязнение окружающей среды, в том числе пассивное курение [17], и наследственная предрасположенность.

Анатомо-топографические варианты строения миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца, влияющие на выбор тактики оперативного лечения

Глоточная миндалина (аденоиды) расположена в своде носоглотки, степень ее гипертрофии определяют по перекрытию сошника лимфоидной тканью. При 1-й степени перекрыта верхняя 1/3 сошника, при 2-й – верхние 2/3, при 3-й степени лимфоидная ткань прикрывает сошник полностью или почти полностью.

Небные миндалины расположены в тонзиллярных нишах, углублениях треугольной формы между передней и задней небными дужками. Верхняя часть тонзиллярной ниши между дужками называется надминдальной ямкой, или небным карманом. Она заполнена рыхлой клетчаткой, нередко в ней встречается добавочная доля небной миндалины, которая может распространяться в латеральную сторону, толщу мягкого неба и содержит глубокую ветвистую щель – синус Туртуала.

В клинической практике различают несколько вариантов строения небных миндалин в зависимости от глубины тонзиллярных ниш и особенностей расположения ткани миндалины. При наличии выраженной лимфоидной ткани в области синуса Туртуала в виде добавочной доли миндалины выделяют дольчатый тип строения небных миндалин. Большая глубина и извилистость лакун в верхнем полюсе часто способствуют возникновению воспалительного процесса и очагов латентной инфекции. При наличии слабо выраженных дужек и плоской тонзиллярной ниши небная миндалина имеет непрочную фиксацию в ложе, часто можно выделить ножку миндалины, на которой она свисает в носоглотку, – так называемая висячая миндалина. При гипертрофии небных миндалин с подобным строением технически сложно провести тонзиллотомию с хорошим функциональным результатом, поскольку большая часть миндалины остается в просвете глотки. Кроме того, высока вероятность кровотечения вследствие близкого расположения сосудистого ложа.

Французский оториноларинголог E. Escat (1908) выделил псевдоатрофический тип строения небных миндалин, при котором между дужками залегает лишь небольшая часть лимфоэпителиальной ткани, большая же ее часть располагается в увеличенной надминдальной ямке.

При ущемленном варианте строения небная миндалина имеет выраженный верхний полюс и глубокую тонзиллярную нишу, лимфоидная ткань миндалины находится между небными дужками, а верхний полюс уходит в сторону мягкого неба и боковой стенки глотки [18]. Наружная поверхность миндалин прикрывается небными дужками или мягким небом, и отток содержимого лакун небных миндалин затруднен, что служит важной предпосылкой развития хронического процесса. Сочетание нарушения дренажной функции лакун небных минда-

лин с воздействием лимфотропных вирусов и бактерий приводит к интоксикации и сенсibilизации организма ребенка, частым простудным заболеваниями [6]. При гипертрофии такой миндалины наблюдается увеличение главным образом верхнего полюса, скрытого в мягких тканях глотки. Средняя часть миндалины остается небольшой и при фарингоскопии не производит впечатления гипертрофированной. Такое высокое расположение миндалин вызывает затруднение носового дыхания, особенно ночью, когда ребенок находится в горизонтальном положении. Происходит также сдавление области слуховых труб, что нарушает их проходимость, вентиляционную и дренажную функции [19].

О размере небных миндалин обычно судят по величине части, выступающей из тонзиллярной ниши. В норме миндалина может незначительно выступать из-за дужек. Гипертрофию небных миндалин 1-й степени диагностируют, когда миндалина занимает наружную треть расстояния от небной дужки до средней линии глотки. При 2-й степени миндалина занимает 2/3 этого расстояния, а при 3-й – более 2/3 этого расстояния или миндалины соприкасаются друг с другом. Возможно асимметричное строение гипертрофированных небных миндалин.

С увеличением степени гипертрофии небных миндалин существенно страдает качество жизни пациента, нарушается носовое дыхание, увеличивается тяжесть синдрома обструктивного апноэ сна [20, 21], отмечается нарушение формирования речи, повышается рвотный рефлекс. Нарушение дыхания при гипертрофии небных миндалин влияет на работу сердца и вегетативной нервной системы, способствует формированию бронхиальной астмы у детей [22], нарушение сна влечет за собой проблемы с поведением ребенка и обучением. В то же время среди показаний к оперативному лечению гипертрофии небных миндалин никогда не упоминаются повторные отиты и снижение слуха, возможно потому, что операция на небных миндалинах обычно сопровождается аденотомией и принято считать, что этого достаточно для полного восстановления функционирования слуховых труб. Как уже отмечалось, при ущемленном анатомическом строении небных миндалин выступающая в просвет носоглотки часть миндалины небольшая, а выраженный верхний полюс сдавливает область слуховых труб, что обуславливает неэффективность изолированной аденотомии. При осмотре ребенка с ущемленными миндалинами ошибочно не ставится диагноз гипертрофии небных миндалин, а при смешанном строении проводится тонзиллотомию только выступающей части миндалины. Тонзиллотомию считают менее травматичным оперативным вмешательством по сравнению с тонзиллэктомией вследствие сохранения капсулы миндалины, уменьшения вероятности интра- и послеоперационных кровотечений, менее выраженного болевого синдрома. Но при наличии висячей небной миндалины и плоской тонзиллярной ниши достаточно высока вероятность травмы сосудистого ложа, а при смешанном строении миндалин с присутствием высокого верхнего полюса развивается выраженный реактивный отек мягких тканей глотки, часто сопровождающийся лихорадкой.



В зависимости от способа воздействия на небные миндалины существует множество способов проведения тонзиллотомии, но, согласно ряду исследований, способ оперативного лечения не влияет на вероятность повторных операций [23–25]. По данным литературы, повторная гипертрофия небных миндалин возможна в 0,5–16,6% случаев в срок от одного месяца до нескольких лет после операции, что требует повторной операции у 0,25–11,9% пациентов [26–28]. Предполагают, что возрастные особенности функционирования иммунной системы детей влияют на частоту выполнения повторных оперативных вмешательств на миндалинах лимфоэпителиального глоточного кольца. По мнению ряда авторов, чем младше ребенок на момент первичного хирургического лечения, тем выше вероятность повторной операции [28, 29]. Однако не все авторы согласны с этим утверждением [24, 30]. Большую роль в оценке рисков повторной гипертрофии лимфоидной ткани играют перенесенные вирусные инфекции, особенно склонные к латентно-хроническому течению, например герпесвирусные, а также противовирусная терапия в послеоперационном периоде [31, 32]. Рассмотрим варианты клинического течения и оперативного лечения на двух клинических примерах.

Клинический случай 1

В Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи поступил пациент О., 2 года 1 месяц, с жалобами на резкое затруднение носового дыхания, храп, частые простудные заболевания. Жалобы сохраняются около полугода. Из анамнеза известно, что ребенок от первых срочных родов, без особенностей раннего анамнеза, не состоит на диспансерном учете. По месту жительства пациент наблюдался у инфекциониста. За два месяца до госпитализации мальчику выполнен количественный иммуноферментный анализ (ИФА) с определением антител классов IgM и IgG к возбудителям герпесвирусных инфекций, выявлены повышенные концентрации серологических маркеров ЦМВ и ВГЧ-6, ВЭБ не обнаружен. Выдано заключение о хроническом характере герпесвирусной микст-инфекции, отсутствии противопоказаний к плановому оперативному лечению. Молекулярно-генетических исследований (ПЦР) не проводилось, предоперационную подготовку ребенок не получал. При осмотре пациента отмечены резкое затруднение носового дыхания, выраженный подчелюстной и шейный лимфаденит, лимфатические узлы диаметром до 15 мм. Фарингоскопически определялись небные миндалины 2-й степени со смешанным вариантом строения и более выраженным высоким верхним полюсом слева. При эндоскопическом осмотре носоглотки аденоидные вегетации 2–3-й степени гипертрофии. Тимпанометрия выявила нарушение вентиляции слуховых труб с двух сторон без накопления жидкости. Диагностирован двусторонний тубоотит. При проведении стандартного предоперационного обследования у пациента определили умеренное удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (38,5 секунды при норме

до 35 секунд) при нормальной двухфазной кривой адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и активности протромбина по Квику. В клиническом анализе крови умеренный моноцитоз, лимфоцитоз, базофилия. Пациент был прооперирован под эндоскопическим контролем в объеме аденотомии, двусторонней тонзиллотомии. Оперативное лечение проходило без особенностей. В раннем послеоперационном периоде отмечались лихорадка до 38 °С в течение трех дней и выраженные реактивные явления в виде отека слизистой оболочки носоглотки сроком до семи дней. При контрольных осмотрах через месяц и полгода после операции родители пациента отмечали улучшение носового дыхания, храп только при редких простудных заболеваниях. В возрасте трех лет (осмотр через год после операции) появились жалобы на периодическое затруднение носового дыхания, затыжной насморк. Пациент обследован аллергологом. Общий IgE – в пределах нормы, риноцитограма – нейтрофилы 100%, небольшое количество кокков и бацилл, в посеве из носа выявлен умеренный рост *Staphylococcus aureus*. Эндоскопия носоглотки: аденоиды 1-й степени, небные миндалины 1–2-й степени.

В четырехлетнем возрасте пациент перенес COVID-19 в легкой форме (выявлен по контакту), после которого в течение полугода родители вновь стали отмечать затруднение носового дыхания, гнусавость, храп с ночным апноэ, раздражительность, плаксивость, а также задержку развития, регресс речевых и понятийных навыков. При обращении в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи на эндоскопическом осмотре выявлены аденоидные вегетации 2–3-й степени. Фарингоскопическая картина: небные миндалины 2–3-й степени справа, 3-й степени слева с ущемленным верхним полюсом. Обращала на себя внимание гипертрофия диффузных лимфоидных образований задней стенки глотки и боковых валиков. На электрокардиограмме определялась синусовая брадиаритмия (60–90). При ультразвуковом исследовании шейных лимфоузлов выявлены признаки подчелюстного и шейного лимфаденита: множественные безболезненные лимфатические узлы до 16–19 мм в диаметре с четкими контурами и умеренным усилением кровотока. Серологическое лабораторное исследование детектировало повышенные уровни антител IgG ЦМВ, IgG VCA (вирусный капсидный антиген) ВЭБ, IgG ВГЧ-6, при отрицательных результатах определения IgM и вирусного генома в крови (ПЦР-диагностика) к данным инфекциям, в клиническом анализе крови моноцитоз и базофилия. Диагностирован хронический лимфопролиферативный синдром на фоне персистирующей герпесвирусной микст-инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), ущемленный вариант строения левой небной миндалины, выраженный синдром обструктивного апноэ сна. В предоперационном периоде пациента наблюдал инфекционист. Проведена предоперационная подготовка рекомбинантным интерфероном альфа-2b человека в течение трех недель. Выполнено оперативное вмешательство в объеме аденотомии, тонзиллотомии справа, тонзиллэктомии слева.



В послеоперационном периоде сразу отмечалась выраженная положительная динамика в виде улучшения носового дыхания, отсутствия храпа, положительного контакта с ребенком и четкости речи. Послеоперационный период без особенностей. В дополнение к стандартному ведению послеоперационного периода пациент получал иммуностимулирующее средство с неспецифическим противовирусным действием инозин пранобекс 50 мг/кг тремя повторными десятидневными курсами. На контрольных осмотрах через месяц, полгода и год после операции родители пациента жалоб не предъявляли, храп отсутствовал. При эндоскопическом исследовании свод носоглотки свободный, небная миндалина справа I-й степени.

Клинический случай 2

Родители пациентки К., 3 года 7 месяцев, обратились в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи по поводу резкого затруднения у девочки носового дыхания, храп с апноэ, нарушение глотания (частые рвотные позывы), дизартрию, повторные отиты со снижением слуха. Анамнез: наблюдение инфекциониста с полутора лет с диагнозом персистирующей герпесвирусной микст-инфекции (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6). В 2 года 1 месяц девочка прооперирована в объеме аденоотомии с эндоскопическим контролем, двусторонней тимпанопункции. Основными жалобами на момент операции были затруднение носового дыхания, храп, снижение слуха. Увеличения небных миндалин не выявлено. После оперативного лечения жалобы на отиты, периодическое снижение слуха сохранялись. В возрасте 3 лет 3 месяцев пациентка перенесла COVID-19 в легкой форме с явлениями длительного насморка, далее – затяжной секреторный отит, затруднение носового дыхания, появление храпа с апноэ. Серологическое лабораторное исследование (ИФА) выявило повышенные концентрации антител – IgG ЦМВ, IgG VCA ВЭБ, IgG ВГЧ-6, при отрицательных IgM и ДНК (ПЦР) в крови к данным инфекциям.

На момент поступления в стационар при отомикроскопии барабанные перепонки мутные, контуры сглажены, выбухает секрет. Фарингоскопическая картина: небные миндалины 2–3-й степени гипертрофии с ущемленным верхним полюсом; регионарный подчелюстной и шейный лимфаденит – лимфатические узлы до 11–13 мм в диаметре. Эндоскопия носоглотки: гипертрофия аденоидных вегетаций 2-й степени. Заключение сурдолога: двусторонний секреторный средний отит. Заключение кардиолога: вегетативная дисфункция, выраженная брадикардия (синусовый ритм 62–87). Диагностированы хронический лимфопролиферативный синдром на фоне персистирующей герпесвирусной микст-инфекции, двусторонний ущемленный вариант строения небных миндалин, выраженный синдром обструктивного апноэ сна, хронический экссудативный средний отит. Пациентка получала предоперационную подготовку рекомбинантным интерфероном альфа-2b в течение двух недель.

В условиях общей анестезии выполнена операция в объеме аденоотомии под эндоскопическим контролем, двусторонней тонзиллэктомии, тимпаностомии барабанных перепонки с двух сторон. В послеоперационном периоде

отмечалась положительная динамика в виде улучшения носового дыхания, отсутствия храпа, улучшения слуха и четкости речи.

Обсуждение

В двух представленных клинических случаях существенным этиологическим фактором гипертрофии миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца служила персистирующая вирусная инфекция. Оба пациента были инфицированы ЦМВ, ВГЧ-6 и ВЭБ с раннего возраста. Вероятным толчком к реактивации герпесвирусной микст-инфекции и пролиферации лимфоидной ткани носоглотки и глотки стало дальнейшее инфицирование детей COVID-19 [33]. У обоих детей наблюдался ущемленный анатомический вариант строения небных миндалин, что приводило к клинической картине выраженной обструкции дыхательных путей, вегетативным нарушениям (синусовая брадикардия), нарушению речи и неэффективности аденоотомии при сопутствующем снижении слуха. В первом клиническом случае при проведении первичного оперативного пособия – тонзиллотомии вследствие смешанного типа анатомического строения небных миндалин с наличием высокого верхнего полюса у мальчика развились длительный реактивный отек мягких тканей глотки, лихорадка. Описанные в литературе осложнения после тонзиллотомии в виде паратонзиллита и паратонзиллярных абсцессов в раннем послеоперационном периоде [34], возможно, связаны с анатомо-топографическими особенностями строения небных миндалин. Отмечаются также «казуистические случаи» рецидивов гипертрофии небных миндалин после тонзиллотомии в разные сроки после оперативного вмешательства, имеющие связь с перенесенным ребенком инфекционным мононуклеозом [34]. В наших наблюдениях рецидивы гипертрофии небных миндалин в отдаленные сроки после оперативного вмешательства ассоциированы с реактивацией герпесвирусной микст-инфекции на фоне перенесенного COVID-19. У детей младшего возраста с учетом рисков развития интра- и послеоперационных кровотечений при тонзиллэктомии допускается двухэтапное хирургическое вмешательство: первый этап – аденоотомия, в отсутствие эффекта второй этап – тонзиллэктомия.

В обоих клинических случаях наблюдался хронический лимфопролиферативный синдром длительностью более года, что снижало вероятность неопластического процесса. Стандартное патолого-гистологическое исследование операционного материала обоих пациентов выявило выраженный хронический тонзиллит с текущим экссудативным обострением и реактивной гиперплазией лимфоидной ткани.

Показано, что тонзиллэктомия, выполненная у детей младше трех лет, не оказывает негативного влияния на их иммунные функции, не приводит к повышенному риску инфекций верхних дыхательных путей, рецидивированию инфекциям и другим иммунодефицитным состояниям на протяжении трех месяцев послеоперационного наблюдения [35]. У детей, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом или бронхиаль-



ной астмой, тонзиллэктомия не затрагивает основные механизмы аллергии, но способствует облегчению симптомов аллергических заболеваний дыхательных путей, улучшению клинической картины вследствие снижения инфекционной нагрузки и обструкции верхних дыхательных путей [36]. Тонзиллэктомия высокоэффективна при синдроме обструктивного апноэ сна [18, 19], синдроме Маршалла (PFAPA-синдром), рецидивирующих тонзиллитах и тонзиллогенных осложнениях [37]. Тонзиллэктомия, проведенная по показаниям, приводит к улучшению качества жизни у детей младшего возраста.

Заключение

На тактику ведения гипертрофии лимфоидных образований носоглотки и глотки оказывают влияние клиническая картина, этиологические факторы, конституциональные особенности и соматический статус ребенка, а также анатомо-топографические особенности миндалин.

Предложенные критерии позволяют уточнить показания к тонзиллэктомии у детей младшего возраста и снизить вероятность повторного оперативного вмешательства. Для уточнения этиологии лимфоидной пролиферации необходимо проведение количественных серологических и молекулярно-генетических исследований маркеров герпесвирусных инфекций (вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус). Среди больных гипертрофией миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца особую категорию составляют дети с персистирующими герпесвирусными микст-инфекциями, при которых назначение противовирусных препаратов с иммуномодулирующими свойствами обоснованно и целесообразно. С учетом роли вирусной инфекции в этиологии гипертрофии миндалин рекомендуются противовирусная терапия и наблюдение у инфекциониста в пред- и послеоперационном периоде. ☺

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Захарова А.Ф. и др. Структура заболеваемости детей с госпитальной патологией ЛОР-органов по результатам мониторинга детских стационаров Москвы. Вестник оториноларингологии. 2015; 80 (4): 65–68.
2. Uijen J.H., Bindels P.J., Schellevis F.G., et al. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002–2008. Scand. J. Prim. Health Care. 2011; 29 (2): 75–79.
3. Pereira L., Monyror J., Almeida F.T., et al. Prevalence of adenoid hypertrophy: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med. Rev. 2018; 38: 101–112.
4. Гуломов З.С., Курбанова З.Д., Адылова Ф.Х. Анализ оториноларингологической заболеваемости населения Республики Таджикистан за период 2012–2016 гг. Российская оториноларингология. 2018; 3 (94): 33–37.
5. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Быков И.М., Песчаный В.Г., Есауленко Е.Е., Самойлик Н.И. Гипертрофия небных миндалин: особенности иммунологии и терапии. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3 // science-education.ru/ru/article/view?id=17914 (дата обращения 06.03.2023).
7. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Гуров А.В., Ермолаев А.Г. Небные миндалины: физиология и патология. Вестник оториноларингологии. 2019; 84 (6): 11–16.
8. Дроздова М.В., Карелин А.В., Ларионова С.Н. Возможные причины отсутствия инволюции глоточной миндалины у подростков. Российская оториноларингология. 2019; 18 (4(101)): 39–43.
9. Красножен В.Н., Цыплаков Д.Э., Покровская Е.М. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2021; 27 (1): 12–20.
10. Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Особенности предоперационной диагностики хронического лимфопролиферативного синдрома лор-органов у детей раннего возраста. Медицинский совет. 2022; 16 (23): 343–348.
11. Prates M.C.M., Tamashiro E., Proenca-Modena J.L., et al. The relationship between colonization by *Moraxella catarrhalis* and tonsillar hypertrophy. Canad. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2018; 5406467.
12. Diaz R.R., Picciafuoco S., Paraje M.G., et al. Relevance of biofilms in pediatric tonsillar disease. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 30 (12): 1503–1509.
13. Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Тырнова Е.В. Оценка роли микробиоты носоглотки в формировании хронического лимфопролиферативного синдрома ЛОР-органов у детей младшего возраста. Российская оториноларингология. 2022; 5 (120): 19–26.
14. Kim J.H., Jeong H.-S., Kim K.M., et al. Extra-esophageal pepsin from stomach refluxate promoted tonsil hypertrophy. PLoS One. 2016; 11 (4).
15. Eryaman E., Ozkul A., Ozker B.Y. Test and tonsil size in children: any relation? Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2013; 65 (4): 371–374.
16. Arens R., Sin S., Nandalike K., et al. Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011; 183 (6): 782–787.
17. Попадюк В.И., Ломаева Ю.В., Анаджян А.В. О факторах риска развития гипертрофии глоточной миндалины. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. 2022; 28 (2): 62–71.
18. Ковалева Л.М. Клиническое значение анатомии строения небных миндалин у детей. Новости оториноларингологии и логопатологии. 1995; 3: 142.



19. Ковалева Л.М., Москаленко Л.Н. О значении анатомического строения небных миндалин при патологии среднего уха. Новости оториноларингологии и логопатологии. 1996; 3–4: 12.
20. Lee C.H., Kang K.-T., Weng W.-C., et al. Quality of life after adenotonsillectomy for children with sleep-disordered breathing: a linear mixed model analysis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2014; 78: 1374–1380.
21. Todd C.A., Bareiss A.K., Mc Coul E.D., et al. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea and quality of life: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 157 (5): 767–773.
22. Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Babaev S.Yu., et al. Dependence of anterior active rhinomanometry indices on nasal obstructive disorders in children with atopic bronchial asthma complicated by nasal symptoms. *BioMed Res. Int.* 2018; 1869613.
23. Sathavee A., Bhushan B., Penn E., Billings K.R. A comparison of revision adenoidectomy rates based on techniques. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2013; 148 (5): 841–846.
24. Lee C.H., Hsu W.C., Ko J.Y., et al. Revision adenoidectomy in children: a meta-analysis. *Rhinology.* 2019; 57 (6): 411–419.
25. Skilbeck C.J., Tweedie D.J., Lloyd-Thomas A.R., Albert D.M. Suction diathermy for adenoidectomy: complications and risk of recurrence. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007; 71 (6): 917–920.
26. Windfuhr J.P., Savva K., Dahm J.D., Werner J.A. Tonsillotomy: facts and fiction. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015; 272 (4): 949–969.
27. Schmidt R., Herzog A., Cook S., et al. Complications of tonsillectomy: a comparison of techniques. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 133 (9): 925–928.
28. Sakki A.J., Mutka A., Nokso-Koivisto J., Mäkinen L.K. Do tonsils regrow after partial tonsillectomy? – Histology of regrown tonsils and predisposing factors for tonsillar regrowth. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2022; 157: 111132.
29. Lesinskas E., Drigotas M. The incidence of adenoidal regrowth after adenoidectomy and its effect on persistent nasal symptoms. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009; 266 (4): 469–473.
30. Lin D.L., Wu C.S., Tang C.H., et al. The safety and risk factors of revision adenoidectomy in children and adolescents: a nationwide retrospective population-based cohort study. *Auris Nasus Larynx.* 2018; 45 (6): 1191–1198.
31. Гребень Н.И., Малец Е.Л., Сидоренко И.В. Роль Эпштейна – Барр вируса в формировании аденотонзиллярной патологии в педиатрической практике. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2019; 9 (4): 374–382.
32. Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Анохин В.А. Оптимизация лечения гипертрофии органов лимфоидного кольца у детей, инфицированных герпесвирусами. *Практическая медицина.* 2020; 18 (6): 133–137.
33. Андрианов А.В., Дроздова М.В., Преображенская Ю.С. Особенности патологии лимфоидного кольца глотки у детей в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет.* 2022; 16 (23): 330–334.
34. Песоцкая М.В., Колейникова А.В., Якимова А.В. Хирургическое лечение гипертрофии небных миндалин у детей – современный взгляд на проблему. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2020; 10 (1): 73–77.
35. Yan Yu., Song Yi., Liu Yi., et al. Short- and long-term impacts of adenoidectomy with/without tonsillectomy on immune function of young children < 3 years of age. A cohort study. *Medicine.* 2019; 98 (19): e15530.
36. Funakoshi U., Jonekura S., Iinuma T., et al. The influence of tonsillectomy on allergic diseases in pediatric patients. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2021; 140: 110503.
37. Рябова М.А., Пособило Е.Е. Клинический профиль больных хроническим тонзиллитом, направленных на плановую тонзиллэктомию. *Российская оториноларингология.* 2018; 2 (93): 80–83.

On the Question of Options for Surgical Treatment of the Palatine Tonsils Hypertrophy in the Young Children

S.N. Larionova, M.V. Drozdova, PhD, E.V. Tyrnova, PhD

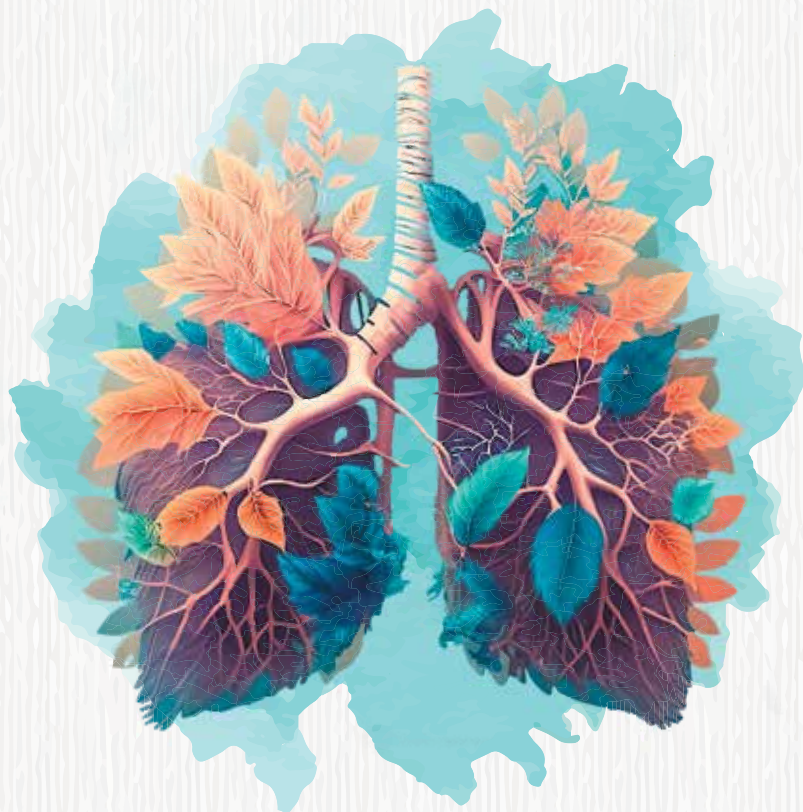
Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech

Contact person: Sofya N. Larionova, larionova33@rambler.ru

The article considers the criteria for choosing the tactics of surgical treatment of the palatine tonsils hypertrophy in the young children, depending on the clinical manifestations, the lymphoid proliferation etiology, and the anatomical features of the tonsils structure. The results of surgical treatment of hypertrophy of the palatine tonsils in young children were analyzed based on the study of the anatomical features of the structure of the tonsils of the lymphoepithelial pharyngeal ring, the etiological factors of lymphoid proliferation and the clinical manifestations of their hypertrophy. There are several concepts of surgical treatment of palatine tonsil hypertrophy, each of which has its own advantages and disadvantages. Two illustrative clinical examples were selected, allowing to trace all approaches to the options for operations, preoperative preparation, postoperative management in the young children. The presented clinical cases show the importance of etiological factors in the formation and persistence of the lymphoepithelial ring tonsils hypertrophy, confirm the need to take into account clinical and anamnestic data, age, and anatomical features of the tonsils structure of the when choosing tactics for surgical treatment of lymphoproliferative syndrome of ENT organs in the young children.

Key words: hypertrophy of the palatine tonsils, children, tonsillotomy, tonsillectomy, adenotomy

23 МАЯ
2023
Москва



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПУЛЬМОАЛЛЕРГОЛОГИЯ

Все о диагностике, лечении,
реабилитации пациентов

В рамках цикла мероприятий
«Патологии дыхания»

Москва, «Новотель Москва Центр»,
ул. Новослободская, 23

WWW.PULMONOLOGYS.RU

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru





Bionorica® Лекарственные растительные препараты из Германии

ВКЛЮЧЕНЫ в клинические рекомендации МЗ РФ¹⁻⁵

При простудном насморке и риносинусите

Синупрет®

- Способствует устранению заложенности носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений



www.sinupret.com

РУ: П N014247/01 от 28.03.2007;
П N014247/02 от 28.03.2007;
ЛП-Nº(000381)-(РГ-РУ) от 06.10.2021



www.tonsilgon.ru

РУ: П N014245/01 от 29.12.2011;
П N014245/02 от 30.12.2011



При тонзиллите и ОРВИ

Тонзилгон® Н

- Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита⁶
- Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ

Лечение кашля и бронхита

Бронхипрет® Бронхипрет® ТП

- Снижает интенсивность и частоту приступов кашля⁷
- Способствует уменьшению воспаления^{8,9}
- Облегчает выведение мокроты¹⁰



www.bronchipret.com

РУ: ЛС-001464 от 30.12.2011;
ЛС-000181 от 05.04.2010

Реклама. Рекламодатель ООО «Бионорика»

www.bionorica.ru

1. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 2. КР683/1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г. 3. КР313. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый синусит. 2021. 4. КР381. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Бронхит. 2021. 5. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Цистит у женщин, 2021г. 6. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; № 5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 7. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (114). С. 86-90. 8. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172-1177. 9. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 10. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет сироп/Бронхипрет®ТП.